

Mastergradsoppgave i kjemi

**Zainab Ali Hussain**

**Syntese av  
5-(brommetylen)furan-  
2(5*H*)-oner og  
3-(brommetylen)  
isobenzofuran-1(3*H*)-  
oner som mulige  
inhibitorer av "quorum  
sensing" i bakterier**

**Omfang: 60 studiepoeng**

**KJEMISK INSTITUTT**

Det matematisk-naturvitenskapelige  
fakultet

**UNIVERSITETET I OSLO 02/2008**





## FORORD

Arbeidet med denne hovedoppgaven har blitt utført på Kjemisk Institutt ved Universitetet i Oslo under veiledning av professor Tore Benneche.

Først og fremst vil jeg takke veilederen min Tore Benneche for god veiledning, en smittende entusiasme og en spennende oppgave. Det har vært godt å kunne banke på døra for stort og smått og alltid bli møtt med et smil. Jeg har lært utrolig mye i løpet av de to årene.

Så vil jeg takke medveilederen min 1. amanuensis Bjørg Møller Tannæs, HF, HiO, for veiledning, korrekturlesning av oppgaven, støtte og stimulerende samtaler.

En spesielt stor takk til Gunnar for god hjelp på laboratoriet, datahjelp og gjennomlesning av oppgaven. Din kunnskap og engasjement har gitt meg inspirasjon .

Takk til Dirk Petersen for NMR-hjelp og gode råd.

Til slutt vil jeg takke familien min for uvurderlig støtte og for at dere alltid er der for meg.

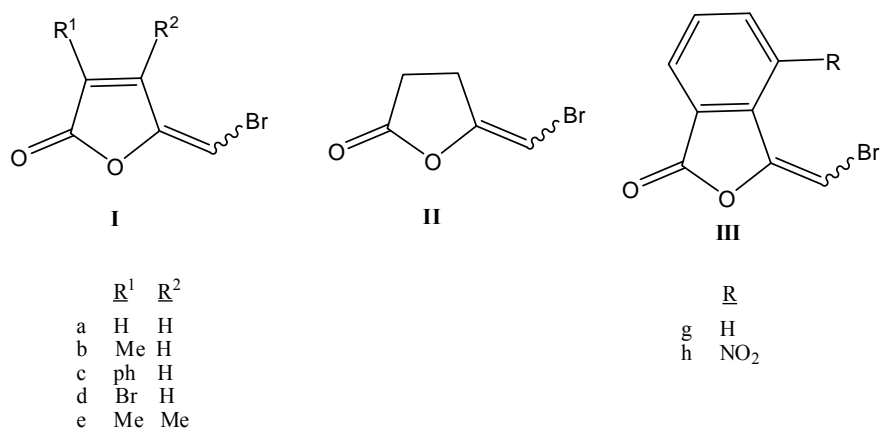
Blindern februar-2008

Zainab Ali Hussain



## SAMMENDRAG

(*E*)- og (*Z*)-isomere av 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner **I**, 5-(brommetylen)dihydrofuran-2(3*H*)-on **II** og 5-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner **III** har blitt syntetisert for testing av biologisk aktivitet, med fokus på deres evne til å hemme kommunikasjon mellom cellene og biofilmdannelse ved *Staphylococcus epidermidis* uten antimikrobiell, irritative eller gentoksisk effekter.

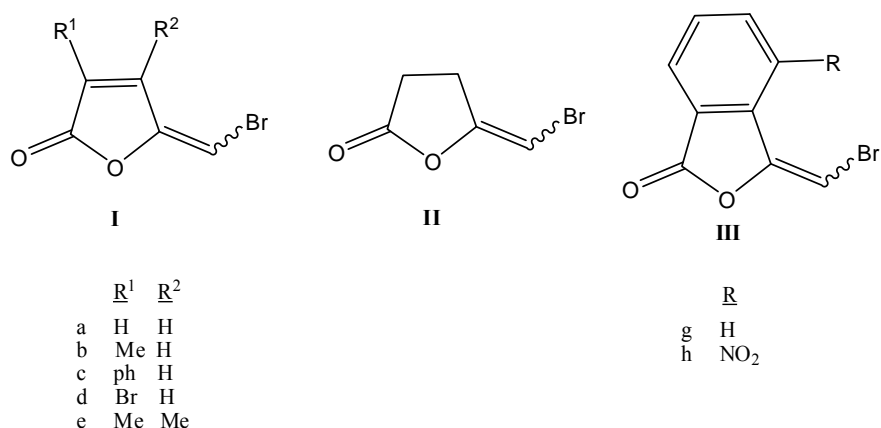


To metoder for syntetisering av de bromerte furanonene har blitt utviklet i dette prosjektet. Utgangsstoffer er kommersielt tilgjengelig maleinsyreanhydrid og ftalsyreanhydrid. En debromdekarboksylering eller en bromdekarboksylering reaksjon er nøkkeltrinn i syntesen. Sluttproduktet er en *E/Z*-isomerblanding.



## ABSTRACT

(*E*)- and (*Z*)-isomers of the 5-(bromomethylene)furan-2(5*H*)-ones **I**, 5-(bromomethylene)-dihydrofuran-2(3*H*)-one **II** and 3-(bromomethylene)isobenzofuran-1(3*H*)-ones **III** have been synthesised for testing of biological activity, with focus on their ability to inhibit cell-cell communication and biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* without antimicrobial, irritative or genotoxic effects.



Two methods for synthesising these brominated furanones have been developed in this project starting from commercially available maleic anhydrides and phthalic anhydrides, respectively. A debrominative decarboxylation or a bromodecarboxylation reaction are key steps in the synthesis. The products are mixture of the *Z*- and *E*-isomers.





# INNHold

FORORD.....	3
SAMMENDRAG.....	5
ABSTRACT.....	7
TEGNSETTING OG FIGURER.....	10
FORKORTELSER.....	11
HOVEDLINJER I SYNTESENE.....	12
1 INNLEDNING.....	14
1.1 Introduksjon.....	14
1.2 Bromerte furanoner.....	16
1.2.1 Hvorfor 5-brommetylen(furan)-2(5 <i>H</i> )-oner ? .....	16
1.2.2 Furanonanaloger.....	17
1.3 Formål.....	18
2 SYNTSE AV BROMERTE FURANONER.....	19
2.1 Introduksjon.....	19
2.2 Syntese av <i>t</i> -butyl 2`-(5-oksofuran-2(5 <i>H</i> )-yliden)acetater og <i>t</i> -butyl 2`-(3-oksoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-yliden)acetater.....	21
2.3 Syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5 <i>H</i> )-oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-oner.....	26
2.3.1 Metode A.....	26
2.3.2 Metode B.....	31
2.4 Alternativ syntese av 5-brommetylen-3-fenylfuran-2(5 <i>H</i> )-on .....	35
3 SYNTSE AV 5-(ALKYLIDEN)FURAN-2(5 <i>H</i> )-ONER .....	36
3.1 Introduksjon.....	36
3.2 Formell syntese av Lissoclinolid .....	36
3.3 Syntese av Bovolid .....	38
4 BIOLOGISKE RESULTATER.....	40
5 KONKLUSJON.....	43
6 EKSPERIMENTELT.....	44
6.1 Generelt.....	44
6.2 Syntese av <i>t</i> -butyl 2`-(5-oksofuran-2(5 <i>H</i> )-yliden)acetater og <i>t</i> -butyl 2`-(3-oksoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-yliden)acetater.....	45

6.3	Syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5 <i>H</i> )-oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-oner .....	77
6.4	Syntese av <i>tert</i> -butyl 2`-brom-2`-(5-okso-4-fenylfuran-2(5 <i>H</i> )yliden)acetat.....	110
6.5	Syntese av (Z)-3,4-dimetyl-5-pentylidenfuran-2(5 <i>H</i> )-on.....	114
7	REFERANSER.....	116
8	APPENDIKS. ....	118

## TEGNSETTING OG FIGURER

I følge norsk standard skal komma brukes som desimalskilletegn. Ved oppramsing av desimaltall gir dette lett et rotete og uoversiktlig inntrykk ( 8,5, 7,2 sammenlignet med 8.5, 7.2). På grunn av dette blir det konsekvent brukt punktum som desimalskilletegn i denne hovedoppgaven.

Når det i denne hovedoppgaven en tegnet forbindelse med stereosenter eller alken, er følgende standard brukt for å betegne stereokjemien eller konfigurasjonen.

I alkener er  $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$  brukt hvis det er usikkert om det er *Z*- eller *E*-isomer, eller det er en blanding.

Der stereosentrene ikke er av betydning, er stereosentrene tegnet flatt med enkle bindinger |.

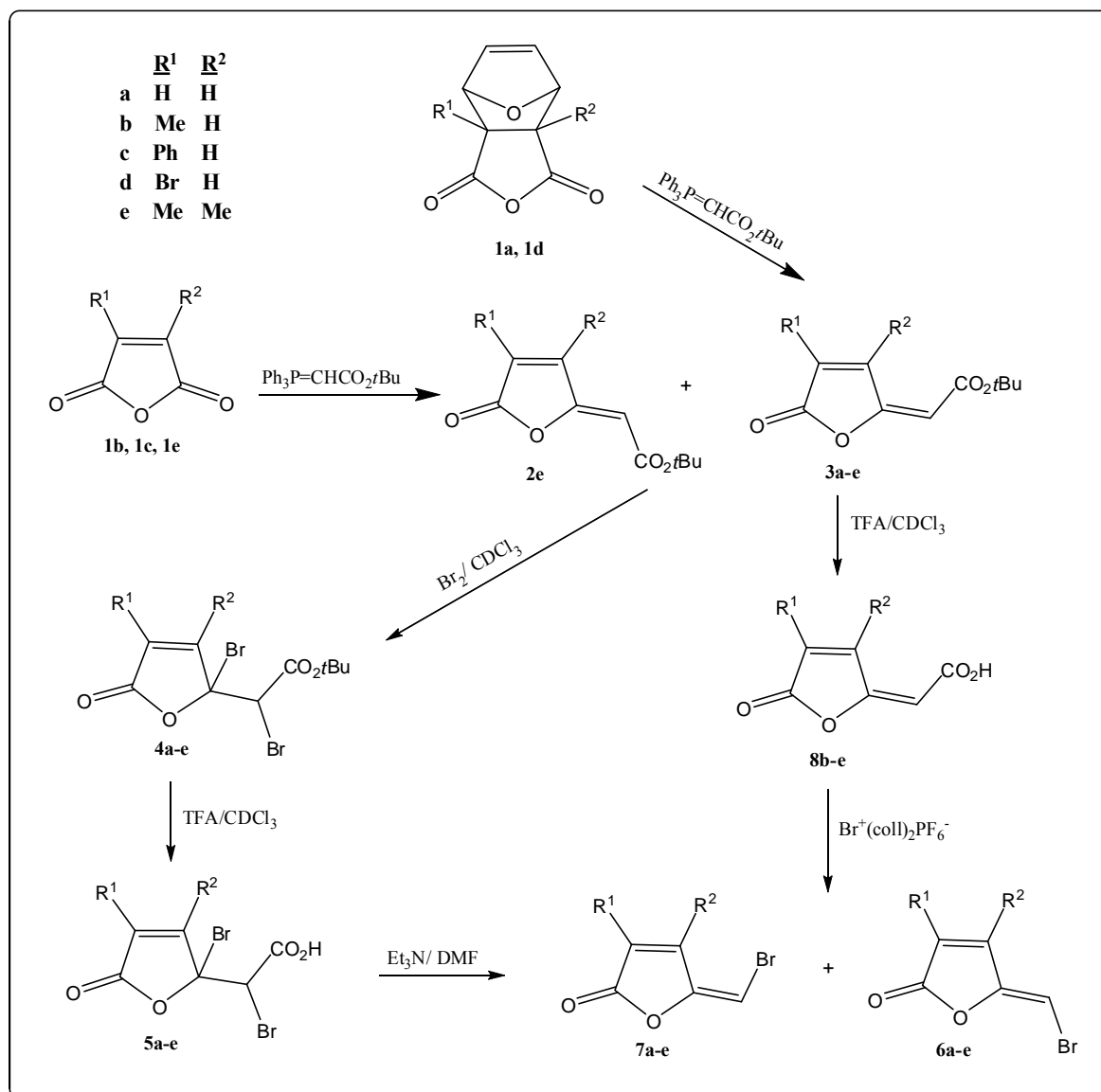
## FORKORTELSER

<i>n</i> -BuLi	butyllitium
d	dublett (NMR)
d	døgn
DMF	<i>N, N</i> -Dimetylformamid
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
EI	elektronionisering
Et <sub>3</sub> N	trietylamin
ekv	ekvivalent(er)
EtOAc	etylacetat
eV	elektronvolt
g	gram
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HR-MS	høyoppløsnings-massespektrometri
<i>J</i>	koblingskonstant (NMR)
L	ligand
m	multipllett (NMR)
M	molar
min	minutt(er)
<i>m/z</i>	masse til ladningsforhold
MS	massespektrometri
NMR	kjernemagnetisk resonans
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
Ph	fenyl
q	kvartett
R <sub>f</sub>	retensjonstid
r.t.	romtemperatur
s	singlett (NMR)
t	triplett (NMR)
TFA	trifluoreddiksyre
THF	tetrahydrofuran
TLC	tynnsjikt-kromatografi

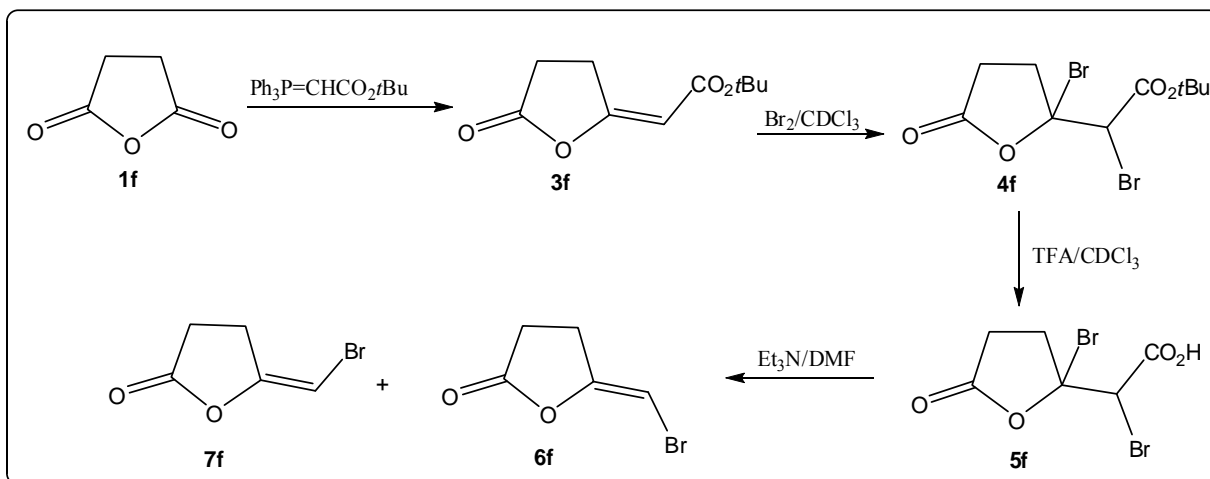
# HOVEDLINJER I SYNTESENE

Forbindelsene som ble laget i dette prosjektet er nummerert slik som Skjema 1 til 3 viser.

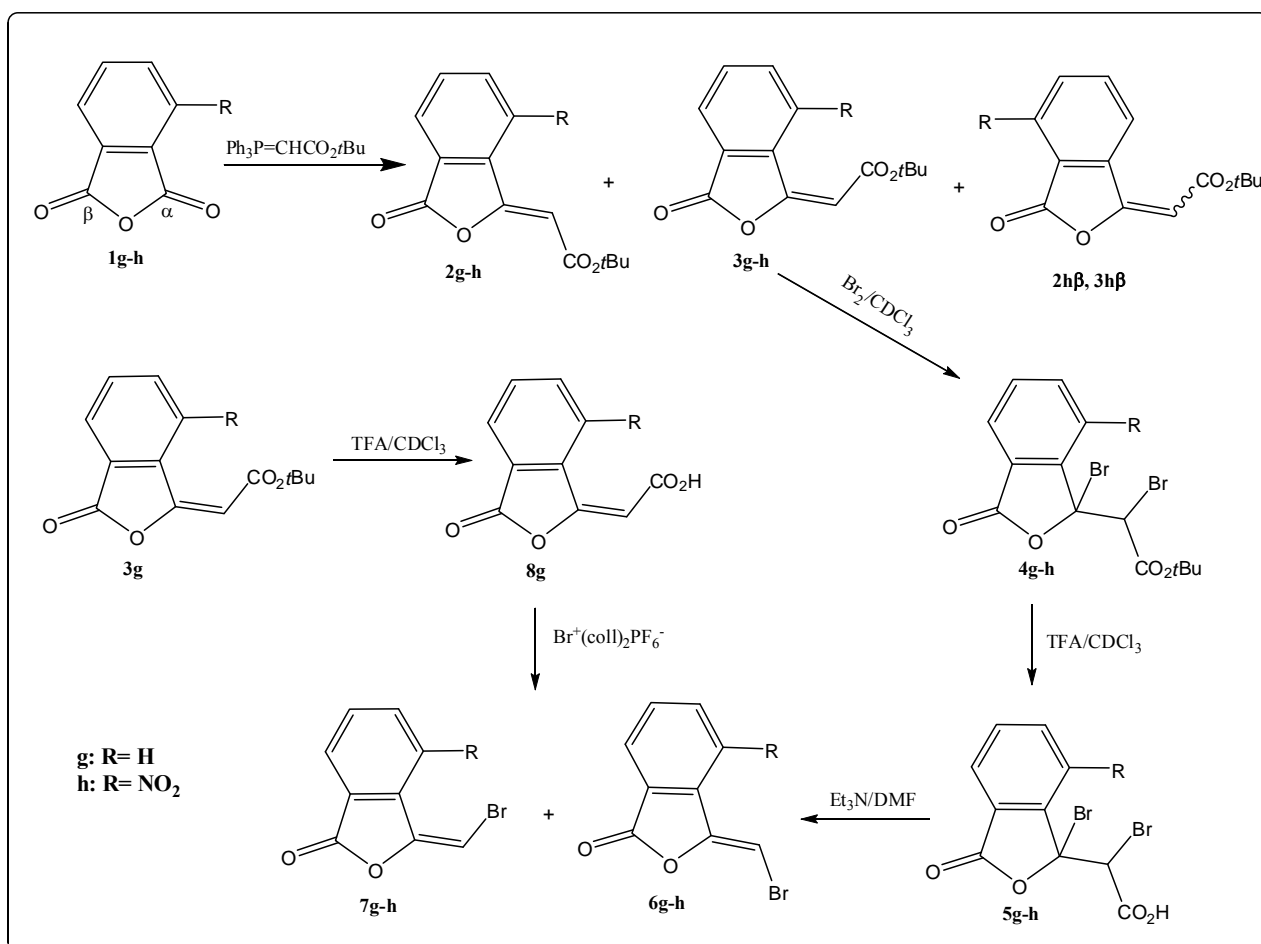
Bokstavene **a** til **h** viser de forskjellige substituentene i forbindelsene.



**Skjema 1** Hovedlinjer i syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5H)-oner



**Skjema 2** Hovedlinjer i syntese av 5-(brommetylen)dihydrofuran-2(3H)-oner (6f)



**Skjema 3** Hovedlinjer i syntese av 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3H)-oner

# 1. INNLEDNING

## 1.1 Introduksjon

Sykdommer hos mennesker og dyr forårsaket av bakterier bekjempes stort sett ved bruk av antibiotika. Mange bakterier utvikler etter hvert resistens mot denne antibiotikaen. Utvikling og spredning av multiresistente bakterier gjør at man søker andre måter å bekjempe bakterielle infeksjoner på. Det er vist at bakterier har et kommunikasjonssystem som forteller bakteriene hvorvidt de er mange nok til å starte produksjon av substanser som er viktige for bakteriene, men som ofte er problematiske for vertsorganismen. Dette kommunikasjonssystemet kalles *quorum sensing* (QS).<sup>1</sup>

*Quorum* er det minste antall medlemmer av en forsamling som må være tilstede for at forsamlingen skal være beslutningsdyktig.

QS er en prosess som tillater bakteriene å kommunisere med hverandre ved å benytte ulike signalmolekyler som kalles *autoinducers* (AI).<sup>1</sup> Noen naturlige forekommende AI-er er vist i (Fig. 1.1). Antall signalmolekyler vil være en funksjon av bakterietettheten.

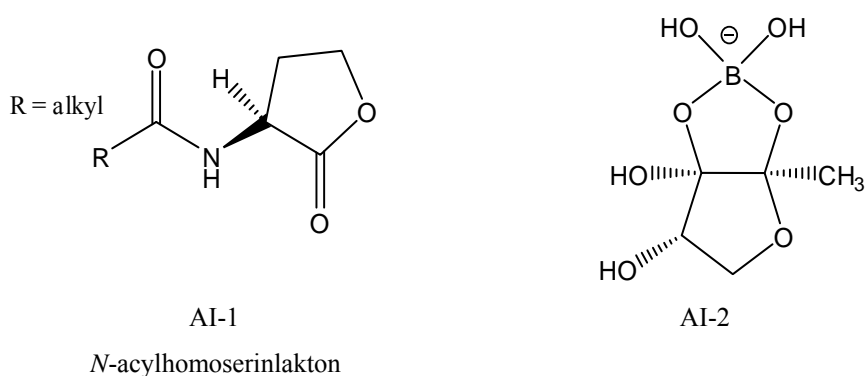


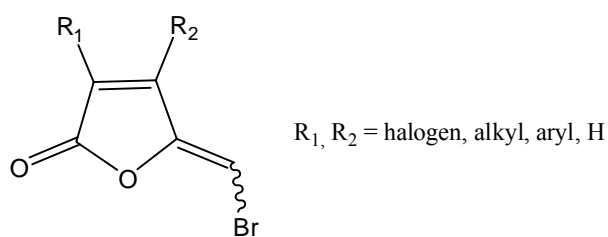
Fig. 1.1

Bakteriene benytter ulike molekyler som signalmolekyler. Grampositive bakterier benytter blant annet oligopeptider,<sup>6</sup> mens gramnegative bakterier benytter acylerte homoserin-laktoner (AHL) (Fig. 1.1). En rekke både grampositive og gramnegative bakterier har gener for å produsere AI-2-signalmolekyler (Fig.1.1).<sup>2,3</sup> Forskjellen mellom grampositive og gramnegative bakterier er basert på celleveggstrukturen. Gram-negative bakterier har en tynn cellevegg av peptidoglykan og en ytre lipopolysakkarid membran, mens de gram-positive har en mer porøs og mye tykkere cellevegg av peptidoglykan og mangler den ytre membranen.<sup>4</sup> AI-1 og AI-2 er brukt i kommunikasjonen mellom cellene i forskjellig bakterietyper for blant annet å kontrollere produksjonen av virulens-faktorer, karbohydrat metabolisme, proteolytiske aktiviteter og biofilmdannelse.<sup>5, 7, 10, 11.</sup>

Ved å fjerne acylgruppen på homoserinlaktoner vil signaloverføringen forstyrres.

Enzymet acylase I fra svinenyre ble nylig vist å være i stand til å deacylere acylerte homoserinlaktoner fra gramnegative bakterier.<sup>13</sup> En annen mulighet til å interferere med signaloverføring er å benytte syntetiske signalmolekylanaloger ”stoffer som inaktiverer bakteriens signal-reseptorer eller stoffer som hemmer signalstoffsyntese”.

Det er vist at bromerte furanoner (Fig. 1.2) hemmer QS hos bakteriene uten å drepe bakteriene. Det er fordi QS ikke kontrollerer livsnødvendige gener i bakteriene, dvs at inhibering av QS i en bakterie regulerer bare normale prosesser i bakterien, og dermed forventes det ikke at bakterien utvikler resistens mot QS-inhibitorer.<sup>16</sup> Et alternativ til antibiotika i fremtiden kan derfor være å interferere med bakterienes *quorum sensing-systemer*.



**Fig. 1.2**

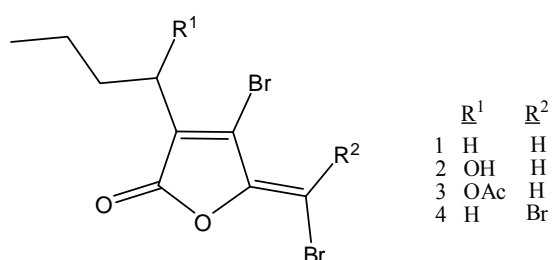
Biofilmdannelse er regulert av QS i en rekke bakterier. Biofilmer er komplekse tredimensjonale samfunn av bakterier,<sup>14</sup> som er involvert i omtrent 80 prosent av alle infeksjonene som kan oppstå i kroppen vår. Det kan være infeksjoner i urinveiene, øret, lungene, munnen eller infeksjoner i forbindelse med implantater, kateter og kontaktlinser.

Bakteriene endrer egenskaper når de befinner seg i en biofilm. Mikroorganismer i en biofilm viser en økt motstandskraft mot antibiotika i forhold til planktoniske organismer. Bakteriene i en biofilm tåler opptil 1000 ganger mer antibiotika enn om de lever for seg selv.<sup>15</sup> Dette kan forklare hvorfor antibiotika behandling i mange tilfeller er lite effektiv.

## 1.2 Bromerte furanoner

### 1.2.1 Hvorfor 5-brommetylen-2(5H)-furanoner ?

Forskere oppdaget at den australske makrorødalgen *Delisea pulchra* unngikk angrep fra bakterier, mens andre makroalger i området var sterkt angrepet. Det viste seg at algen skilte ut stoffer av typen bromerte furanoner (Fig. 1.3) som blokkerer QS hos bakteriene,<sup>9</sup> og dermed kan hemme uttrykk av spesielle egenskaper hos bakterier som er knyttet opp mot virulens og dannelse av biofilm. Med andre ord kan hver enkelt bakterie leve og vokse som normalt bortsett fra at den ikke får noe informasjon om andre bakterier i sine omgivelser og dermed vil den ikke produsere stoffer som er skadelige for vertsorganismen.



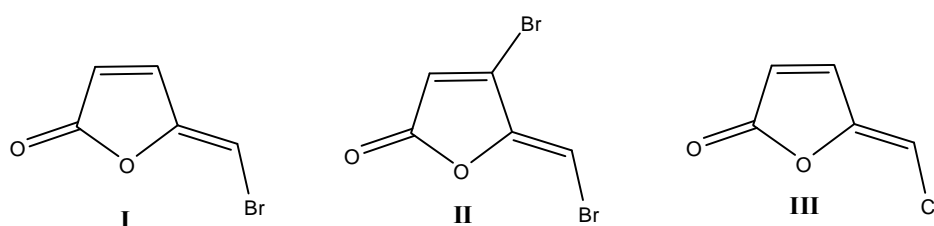
**Fig 1.3**



### 1.2.2 Furanonanaloger

Det er vist at bromerte furanoner (Fig. 1.3) som ble isolert fra *Delisea pulchra*, kan inhibere QS hos bakterien *Pseudomonas aeruginosa* som forårsaker alvorlig lungebetennelse hos pasienter med cystisk fibrose, og at de har en positiv terapeutisk effekt på mus som er infisert i lungene med *P. aeruginosa*.<sup>18</sup>

(Z)-5-(Brommetylen)furan-2(5H)on **I** ( Fig. 1.4) og (Z)-4-brom-5-(brommetylen)furan-2(5H)on **II** ( Fig. 1.4), er tidligere syntetiserte forbindelser med god aktivitet som AI-1-antagonist hos *P. aeruginosa*.<sup>43, 45, 51</sup>



**Fig. 1.4**

Det er også vist at klorerte furanoner kan være inhibitorer av QS hos bakterier.<sup>50</sup> (Z)-5-(Klormetylen)furan-2(5H)on **III** ( Fig. 1.4) er et syntetisk furanon som reduserer biofilmdannelse hos *Staphylococcus epidermidis*, men i mindre grad enn det tilsvarende bromerte furanonet.<sup>50</sup> *S. epidermidis* er en bakterie som ofte er assosiert med implantatinfeksjoner.<sup>19</sup> Virulens er i hovedsak knyttet til *S. epidermidis*' evne til å danne biofilm.<sup>48</sup> Antibiotika har blitt brukt til å forebygge implantatinfeksjoner, men dette kan forårsake resistens som tidligere observert med *streptococcal* biofilmdannelse.<sup>11</sup>

### 1.3 Formål

Bromerte furanoner fra *D. pulchra* (Fig.1.3) er ikke virksomme nok i mange sammenhenger.<sup>42</sup> Det har derfor vært en enorm interesse i å fremstille nye bromerte furanoner med bedre aktivitet. Målet med denne oppgaven har derfor vært å syntetisere bromerte furanoner med den generelle strukturen (Fig. 1.2 side 15), og teste deres evne til å redusere mikrobiell komm-unikasjon og biofilmdannelse hos *Staphylococcus epidermidis* uten antimikrobiell, irritativ eller gentoksisk effekter.

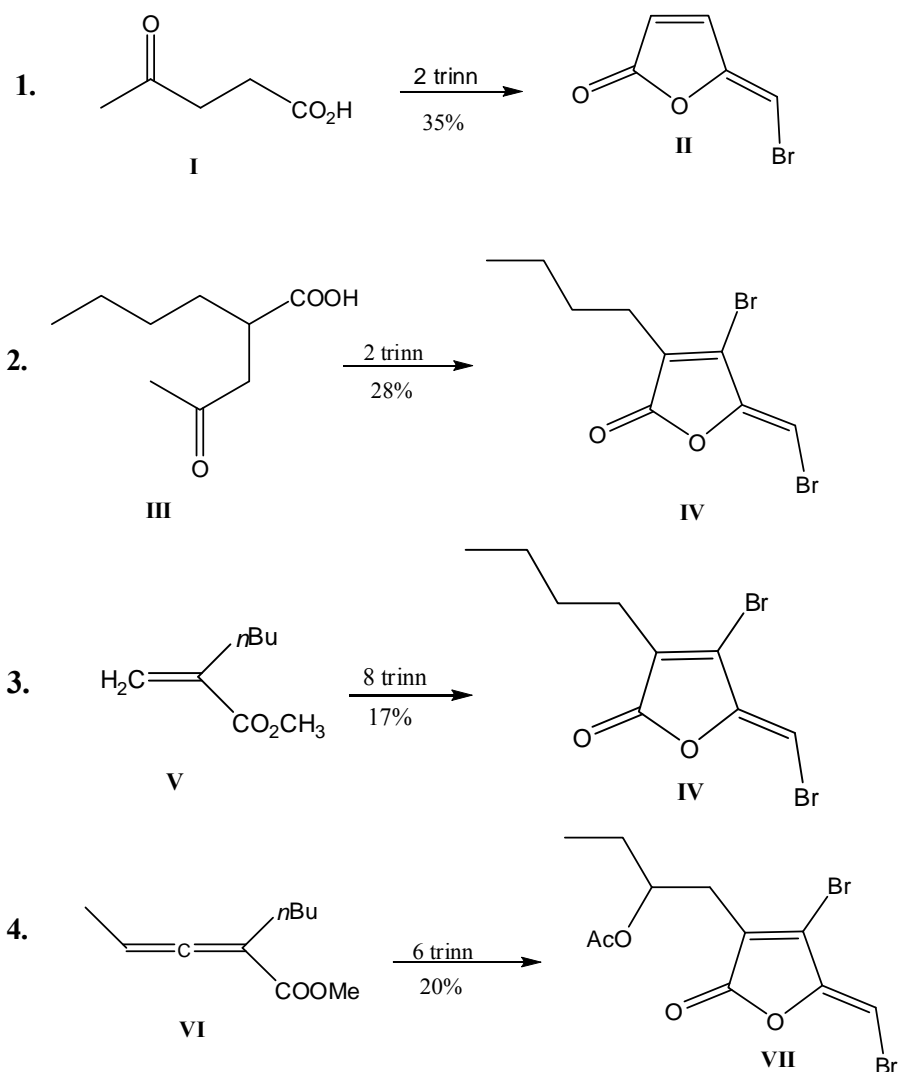
5-Brommetylen-2-furanon **I** (Fig. 1.4) hadde tidligere vært testet for AI-1 inhibering. Vi var også interessert i å teste den som en AI-2 inhibitor.

Den biologisk testingen ble utført ved institutt for Oral biologi, Odontologiske fakultetet, Universitetet i Oslo.

## 2. SYNTESEN AV BROMERTE FURANONER

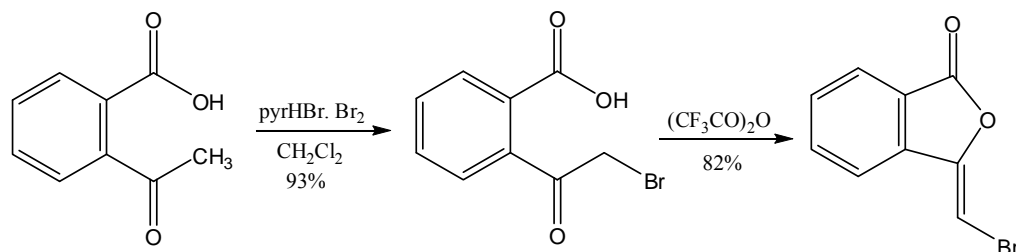
### 2.1 Introduksjon

(Z)-5-(Brommetylen)furan-2(5H)-on **II** har tidligere blitt syntetisert fra levulinsyre **I** i to trinn (1. Skjema 2.1).<sup>21</sup> En tidligere syntese av dibromfuran-2-on **IV** var fra levulinsyrederivatet **III** (2. Skjema 2.1) hvor **III** var blitt syntetisert fra etyl-2-bromheksanat i to trinn.<sup>22</sup> Forbindelsen **IV** ble også laget fra metyl 2-*n*-butylpropenoat **V** i 8 trinn (3. Skjema 2.1).<sup>23</sup>  $\gamma$ -Monosubstituerte alleniske esteren **VI** har også blitt brukt som utgangsstoff for syntese av **VII** (4. Skjema 2.1).<sup>24</sup>



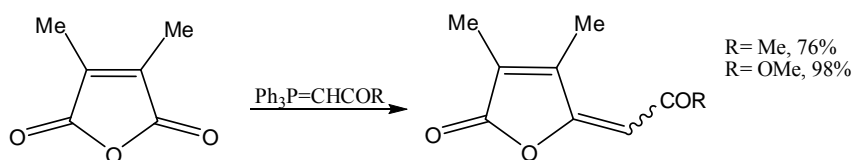
Skjema 2.1

3-(Brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner har blitt syntetisert ved dehydratisering av bromketosyrer ved bruk av trifluoreddiksyreanhydrid som dehydratiseringsmiddel (Skjema 2.2).<sup>49</sup>



**Skjema 2.2**

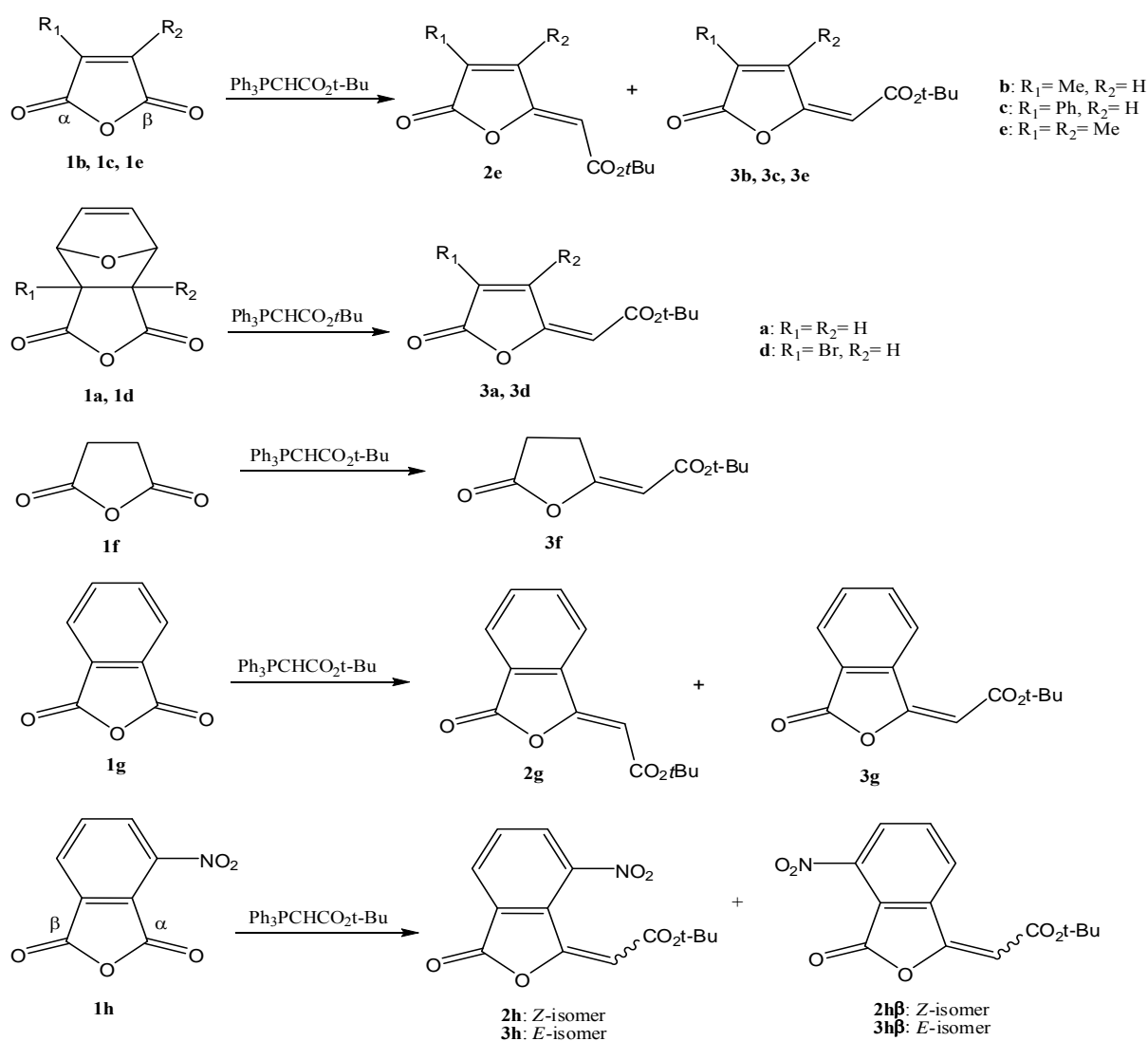
Tidligere synteser har ofte bestått av mange trinn eller tatt utgangspunkt i kommersielt utilgjengelige utgangsstoffer (Skjema 2.1). Vi ønsket å starte med ringsystemet ferdig, og deretter modifisere substituentene. 5-Alkylidenfuran-2(5*H*)-oner uten bromsubstituent i alkylidengruppen har tidligere blitt syntetisert fra maleinsyreanhydrid i Wittig-reaksjoner med gode utbytter ved bruk av stabiliserte fosforylinder (Skjema 2.3).<sup>20</sup> Vi ønsket å bruke denne metoden i vår synteser siden mange passende anhydrider er kommersielt tilgjengelig. Det er nødvendig å bruke stabiliserte fosforylinder i Wittig-reaksjonene. Ikke stabiliserte fosforylinder gir ikke ønsket produkt.<sup>50</sup> Bruk av stabiliserte ylinder gjør at vi får et C-atom for mye i forhold til ønsket produkt. Dette C-atomet ville vi fjerne ved en dekarboksylering (Skjema 1-3 side 12-13).



**Skjema 2.3**

## 2.2 Syntese av *t*-butyl 2'-(5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetater og *t*-butyl 2'-(3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetater.

$\alpha,\beta$ -Umettet *tert*-butylestere **2e**, **2g-h** og **3a-h** ( Skjema 2.4) ble syntetisert fra kommersielt tilgjengelig maleinsyre og ftalsyreanhydrid derivater i en Wittig-reaksjon. Unntatt anhydridet **1d** ( $R_1 = \text{Br}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ) som ble laget via en Diels-Alder sykloaddisjon av brommaleinsyreanhydrid med furan.<sup>37</sup> *tert*-Butoksykarbonylmetyltrifenylfosforan, som stabilisert fosfor-ylid, ble brukt i Wittig-reaksjonen under reaksjonsbetingelsene som vist i Tabell 2.1. Totalutbyttet for  $\alpha,\beta$ -umettet estere var på 43-91 %. *t*-Butoksykarbonylmetyltrifenylfosforan ble syntetisert i 96 % utbytte som beskrevet i litteraturen.<sup>29</sup>



Skjema 2.4

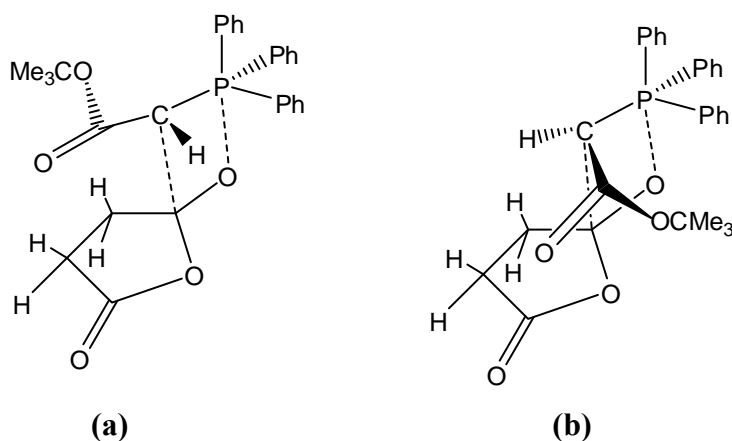
*E*-isomeren **3** var hovedproduktet i alle reaksjonene, bortsett fra når både R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> var metyl da ble hovedproduktet *Z*-isomeren **2**. Produktene ble separert ved flashkromatografi. Identifisering av *E*- og *Z*-isomerene ble gjort ved hjelp av NMR-eksperimenter, enten NOESY eller ved tolkning av signaler fra metylenprotonene.<sup>25</sup>

**Tabell 2.1** Reaksjonsbetingelser for Wittig-reaksjonen mellom anhydrider og Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>*t*Bu.

Utgangs- stoffer <sup>a</sup>	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	R <sub>2</sub> <sup>a</sup>	Løsemiddel	Temp. <sup>o</sup> C	Reak.tid	Totalutbytte (%)	Produktfordeling <i>E/Z</i> ( <b>3</b> : <b>2</b> )
<b>1a</b>	H	H	toluen	90	24 t	89	100: 0
<b>1b</b>	Me	H	THF	r.t.	3 dag	43	100: 0
<b>1c</b>	Ph	H	THF	r.t.	2 dag	64	100: 0
<b>1d</b>	Br	H	THF	80	2 t	70	100: 0
<b>1e</b>	Me	Me	THF	r.t.	2-3 dag	91	29: 71
<b>1f</b>	-	-	toluen	90	24 t	74	100: 0
<b>1g</b>	-	-	toluen	60	24 t	88	83: 17
<b>1h</b>	-	-	toluen	90	20 t	61	<sup>b</sup>

<sup>a</sup> se Skjema 2.4 side 21, <sup>b</sup> produktet var fire forbindelser, se Skjema 2.4 og tabell 2.2.

Resultatene i tabell 2.1 og 2.2 (side 23) viser tydelig at addisjonen av det stabiliserte fosforylidet til anhydrider skjer på den minst sterisk hindrede karbonylfunksjon (β-karbonyl, se 1b-d Skjema 2.4). *E*-Selektivitet er også observert. En mulig forklaring på dette kan være at overgangstilstanden forutsetter at karboksy-gruppen i fosforylidet foretrekker *E*-konfigurasjon til oksygenet i ringen (a Fig. 2.1).<sup>37</sup> At karboksy-gruppen ligger over ring-oksygenet som vist i (b Fig. 2.1) er antageligvis ugunstig, sannsynligvis på grunn av oksygen-karboksy-frastøtning. Selv når substituenten på ringen er store og ikke kan bli vridd bort fra nukleofilen, vil noe *E*-isomer dannes.



**Fig. 2.1**

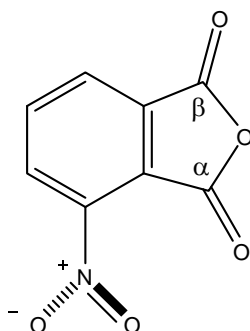
I noen tilfeller hvor *Z*-isomeren (**2e**, **2g** og **2h**, Skjema 2.4) ble isolert, er det mulig at den isomeriseringen fra den mer steriske hindret *E*-isomer har funnet sted i løpet av reaksjonen.<sup>37</sup>

En mulig grunn til dannelsen av *Z*-isomeren **2e** (Skjema 2.4) som hovedisomer kan være at steriske effekten av Me-gruppen er større enn den elektroniske effekten av ring-oksygenet.

**Tabell 2.2**  $\alpha/\beta$  Forhold for produktet fra Wittig-reaksjoner

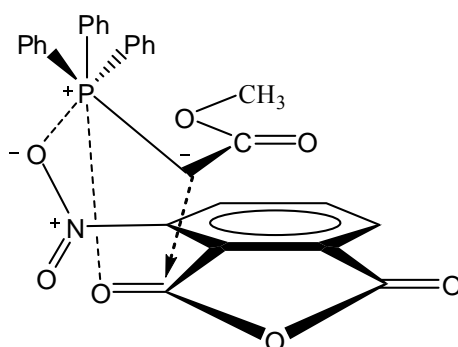
Utgangsstoff	No.	Produkter				Forholdet $\alpha:\beta$
		$\alpha E$	$\alpha Z$	$\beta E$	$\beta Z$	
	<b>1b</b>		10	90		10: 90
	<b>1c</b>			100		0: 100
	<b>1d</b>			100		0: 100
	<b>1h</b>	50	17	31	2	67: 33

Steriske og elektroniske effekter er faktorer som kontrollerer regioselektiviteten i addisjonen av fosforylidet til de sykliske anhydridene. For 3-nitroftalsyreanhydrid kan selektiviteten for karbonylen i  $\alpha$ -posisjon være forbundet med den elektroniske effekten av nitrosubstituenten. Dette til tross for at den elektrontiltrekkende effekten av  $\text{NO}_2$ -gruppen blir kraftig redusert når den ikke er i samme plan som den aromatiske ringen. Dette fører til at resonanseffekten blir redusert. Tidligere studier foreslår at 3-nitrosubstituenten som vist i Fig. 2.2 ikke antar en plan konformasjon.<sup>36</sup>



**Fig. 2.2**

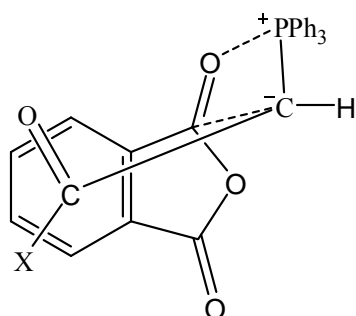
De reduserte elektroniske effektene kan ses i sammenheng med det økende steriske kravet av den roterte  $\text{NO}_2$ -gruppen, og en sterk push-effekt burde fremme reaksjonen på  $\beta$  karbonylen. Likevel finner 67% av kondensasjonen sted på  $\alpha$ -karbonylen (tabell 2.2). Grunnen kan være dannelsen av en stabilisert overgangstilstand som vist i Fig.2.3.<sup>36, 38</sup> Overlapping mellom en tilgjengelig elektrondonor (oksygenatomet i  $\text{NO}_2$ ) og fosforatomet i ylidet burde stabilisere overgangstilstanden for en fosforylid addisjon, og burde gjøre reaksjonen på  $\alpha$ -karbonyl gruppen mest fordelaktig.



**Fig. 2.3**



En forklaring på *E*-selektiviteten for produktet i Wittig-reaksjon mellom ftalsyreanhydrider og fosforylidet er at reaksjonen skjer via en overgangstilstand der COOR-gruppen i fosforylidet ligger i et plan parallelt til benzenringen som vist i (Fig. 2.4). Dette vil medføre at  $\pi$ -elektroner i karbonyl-funksjonen kan interferere med den relativt elektron-fattige benzenringen i ftalsyreanhydridet.<sup>36</sup> Våre resultater som vist i (tabel 2.2) stemmer med denne forklaringen hvor *E*-isomeren dannes i signifikante mengder selv i steriske ugunstige situasjoner.



**Fig. 2.4**

## 2.3 Syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner.

Produktet fra Wittig-reaksjonene ble omdannet til 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner ved bruk av to metoder, A og B.

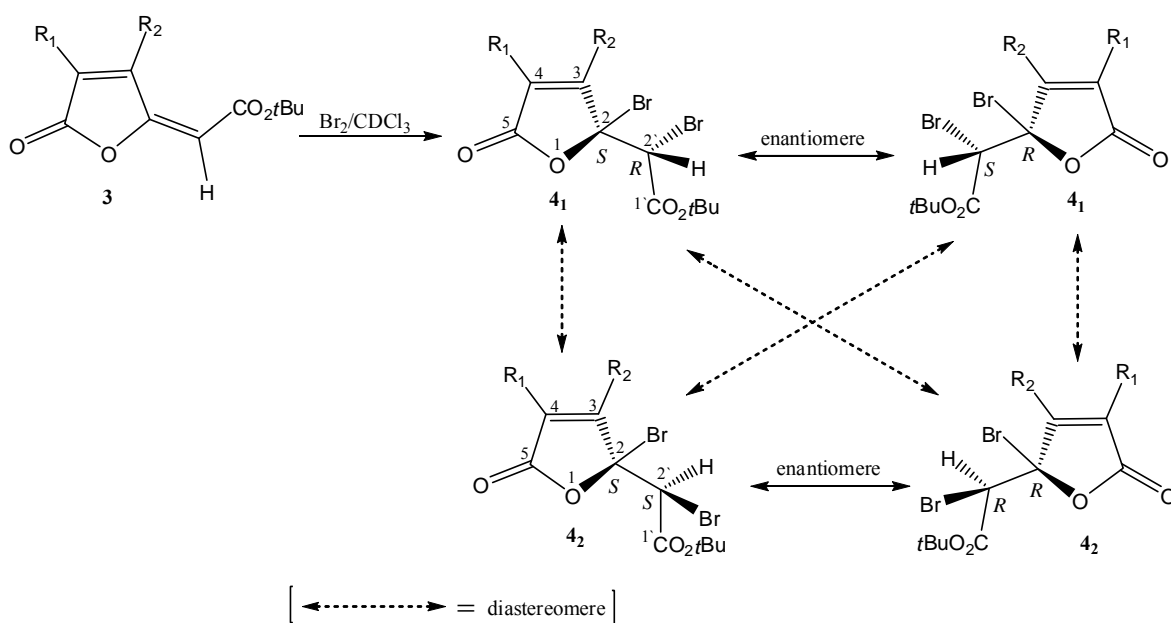
Metode A består av tre trinn hvor yliden esterene **2** og **3** (Skjema 1-3 side 12-13) bromeres i første trinnet. Dibromerte estere **4** ble omdannet til dibromerte syrer **5** i andre trinn. Siste trinn er debromdekarboksylering for å danne 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner.

Metode B består av to trinn. I det første trinnet ble yliden estere **2** og **3** omdannet til ylidensyrer **8** (Skjema 1 og 3 side 12-13). Andre trinn er et bromdekarboksyleringstrinn for å danne sluttproduktet. Bruk av metode B i syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner er tidligere rapportert.<sup>45</sup> Produktet for både metode A og metode B er *E*- og *Z*-isomere som separeres ved flashkromatografi.

### 2.3.1 Metode A

Forbindelsene **3** ble bromert ved bruk av 1 ekv. Br<sub>2</sub> i CDCl<sub>3</sub>. Produktet var fire stereoisomere (Skjema 2.5).

Trinn 1:



Skjema 2.5

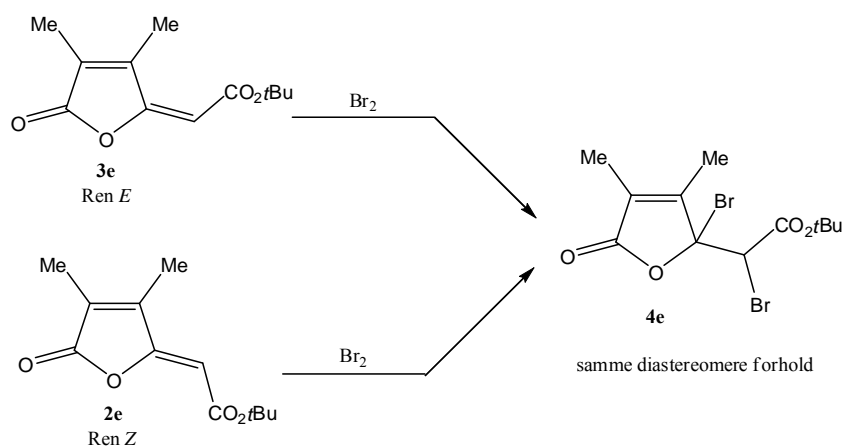
Reaksjonen ble fulgt på  $^1\text{H}$ -NMR. Skiftverdien for protonet som sitter på samme karbon som brom varierer i **4**<sub>1</sub> og **4**<sub>2</sub> og de siste er forskjellige fra skifteverdien for metylenprotonet i **3** (Skjema 2.5 og tabell 2.3).

**Tabell 2.3** Skiftverdier for H2' i diastereomerene **4**<sub>1</sub> og **4**<sub>2</sub>

Forbindelse <sup>a</sup>	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	R <sub>2</sub> <sup>a</sup>	ppm for metylenproton i <b>3</b>	ppm for H2' i diastereomerene <sup>b</sup>
<b>3a</b>	H	H	5.83	4.71, 4.93
<b>3b</b>	Me	H	5.72	4.69, 4.94
<b>3c</b>	Ph	H	5.83	4.79, 5.01
<b>3d</b>	Br	H	5.82	4.71, 4.92
<b>3e</b>	Me	Me	5.88	4.53, 4.72
<b>3f</b>	-	-	5.60	4.7, 5.0
<b>3g</b>	-	-	6.06	4.9, 5.09
<b>3h</b>	-	-	6.55	5.79, 5.94

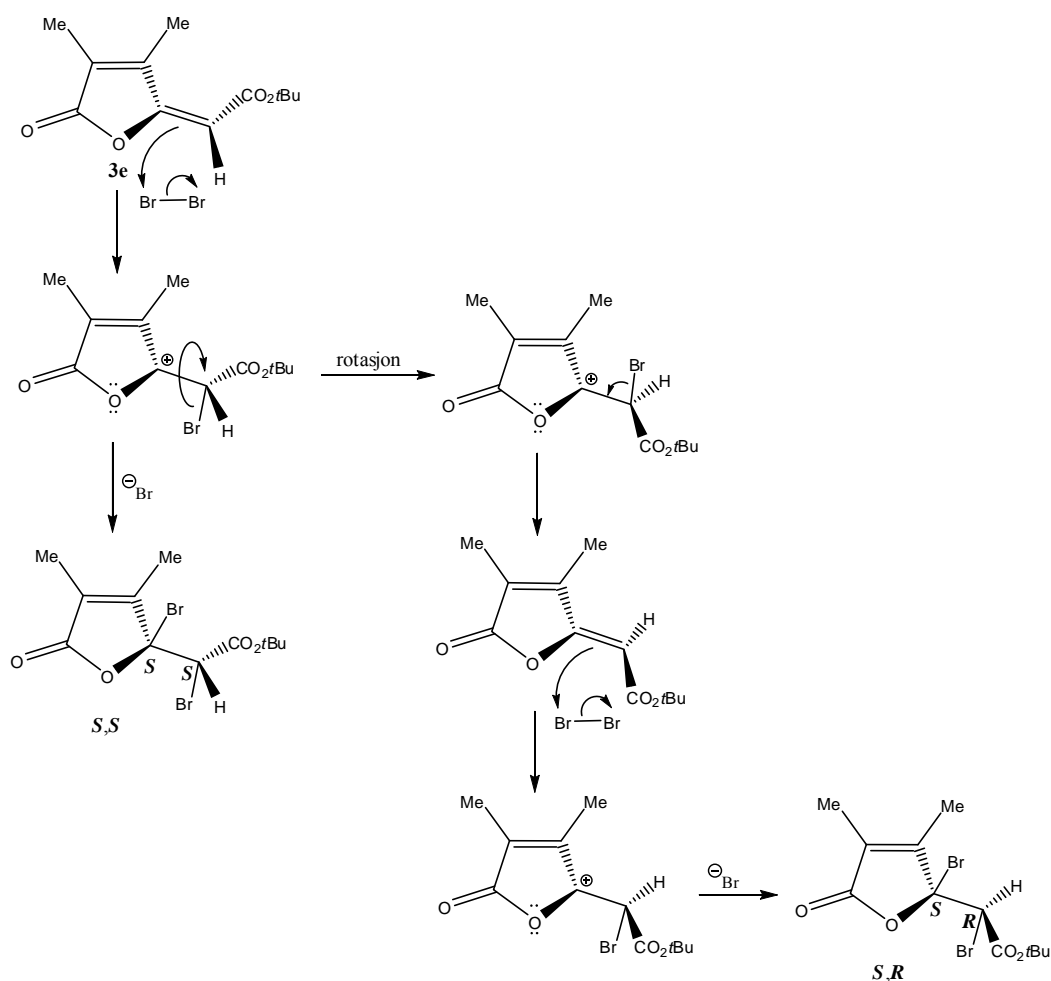
<sup>a</sup> se Skjema 2.4 side 21, <sup>b</sup> se Skjema 2.5

Bromering av alkener er vanligvis stereospesifikk.<sup>27, 35</sup> Bromering av **2e** og **3e** (R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Me) er imidlertid ikke stereospesifikk fordi bromering av den rene *E*-isomerer **3e** og den rene *Z*-isomerer **2e** gir det samme diastereomere forholdet av den dibromerte esteren **4e** (Skjema 2.6). Dette viser at bruk av en ren isomer av esteren i metode A er unødvendig.



**Skjema 2.6**

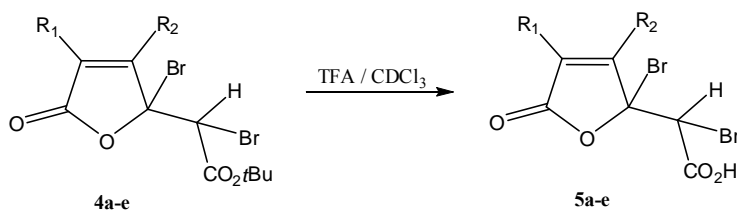
Mangel på stereospesifisitet kan muligens komme fra  $\beta$ -bromsubstituenten i dibromintermediatet **4e** som sannsynligvis er reaktiv og konfigurasjonelt ustabil under reaksjonsbetingelsene. En annen grunn til mangel på stereospesifisitet kan være at det ikke dannes noe bromoniumion,<sup>35</sup> men et kation som kan stabiliseres av ringoksygenets ledige elektronpar slik at det er fri rotasjon om den tidligere dobbeltbindingen (Skjema 2.7). I skjema 2.7 er *E*-isomeren **3e** vist som eksempel. Hvis *Z*-isomeren **2e** hadde blitt brukt som eksempel ville denne mekanismen også ført til *S,S*- og *S,R*- forbindelsene.



Skjema 2.7

Dibromerte estere **4a-e** ble spaltet ved bruk av trifluoredikksyre i  $\text{CDCl}_3$  ( Skjema 2.8). Reaksjonene ble fulgt på  $^1\text{H}$ -NMR. Protonet som sitter på samme karbon som bromatomet i syrene **5a-e** gir 0.2 ppm høyere skiftverdi enn det samme protonet i esterene **4a-e**. *t*-Butyl-signalet i  $^1\text{H}$ -NMR forsvant som forventet da de dibromerte esterene **4a-e** ble omdannet til dibromerte syrene **5a-e**.

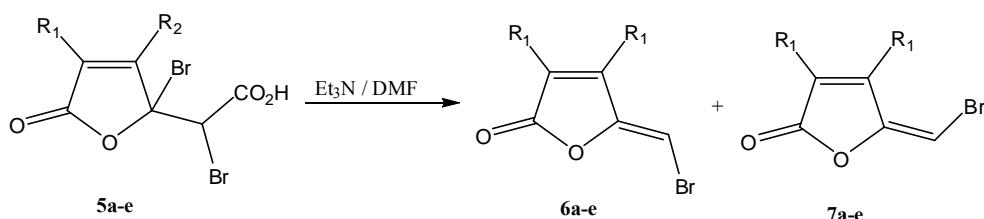
Trinn 2:



**Skjema 2.8**

Produktene **5a-e** ble debromdekarboksylert med 1 ekv. trietylamin i DMF (Skjema 2.9 og Tabell 2.4). Debromdekarboksylering ved bruk av Et<sub>3</sub>N i DMF er kjent i litteraturen.<sup>27</sup>

Trinn 3:



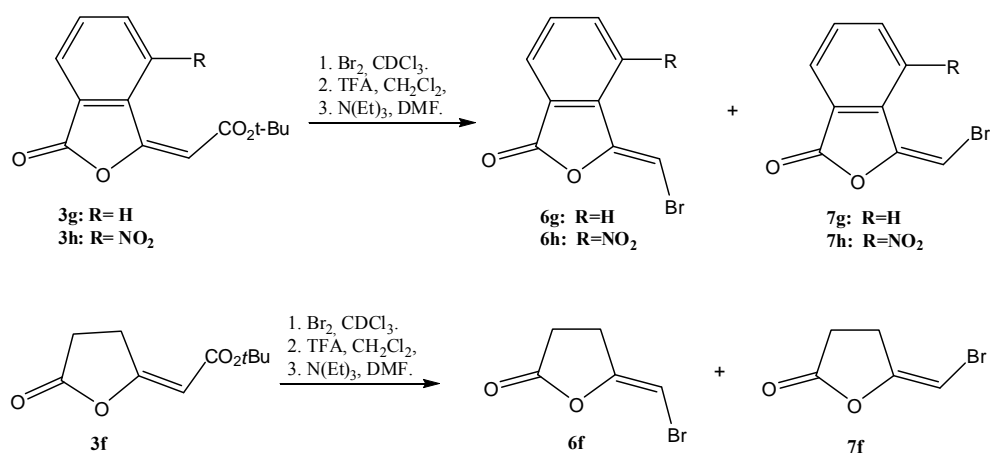
**Skjema 2.9**

**Tabell 2.4** Reaksjonstider for trinnene i metode A med totalutbytter for sluttprodukter

Produkter av Wittig-reak.	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	R <sub>2</sub> <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	Reak.tid 1. trinn	Reak.tid 2. trinn	Reak.tid 3. trinn	Total-utbytte %	E/Z sluttprodukt
<b>3a</b>	H	H	-	3 t	6 t	2 t	44	5: 95
<b>3b</b>	Me	H	-	40 min	4 t	45 min	53	13: 87
<b>3c</b>	Ph	H	-	2.5 t	24 t	30 min	51	11: 89
<b>3d</b>	Br	H	-	45 min	10 t	45 min	49	2: 98
<b>3e</b>	Me	Me	-	45 min	2 t	30 min	66	79: 21
<b>3f<sup>b</sup></b>	-	-	-	15 min	8 t	24 t	12	17: 83
<b>3g<sup>b</sup></b>	-	-	H	60 min	5 t	20 min	53	66: 34
<b>3h<sup>b</sup></b>	-	-	NO <sub>2</sub>	5 t	3 t	90 min	27	43: 57 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> se Skjema 2.4 side 21, <sup>b</sup> se Skjema 2.10, <sup>c</sup> fra <sup>1</sup>H-NMR råproduktet

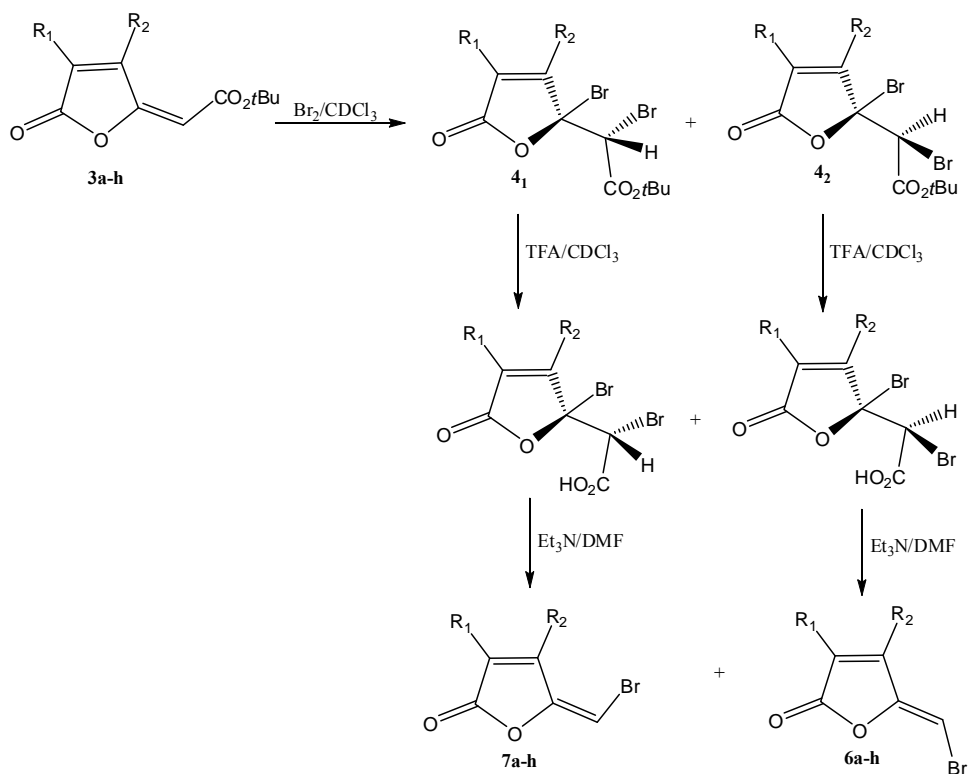
Ylidenesterene **3g**, **3h** og **3f** ble også brukt i syntesen som har blitt diskutert ovenfor (Skjema 2.10 og Tabell 2.4). Debromdekarboksylering av dibromerte syren **5f** (Skjema 2 side 13, og tabell 2.4) ga det ønsket produktet (**6f/7f**) i 12% totalutbytte. Det var ikke noe uomsatt utgangsstoff igjen ved reaksjons slutt. Oppvarming av reaksjons-blandingen i Mikrobølgoen ved 500 W i 5 min ga ikke ønsket produkt.



Skjema 2.10

Alle produktene (*Z*- og *E*-isomere) ble separert ved flashkromatografi bortsett fra **6h** og **7h** (Skjema 2.10) som har samme R<sub>f</sub> verdi på TLC. De to isomerene ble identifisert ut fra metylenprotonene i <sup>1</sup>H-NMR spektrene.<sup>25</sup>

Det ble vist at isomerisering bare skjer i bromeringstrinnet, siden ingen isomerisering ble observert når den rene dibromerte esteren (**4e**<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me, Skjema 2.11) ble omdannet til slutt produktet **7e** (*E*-isomer).



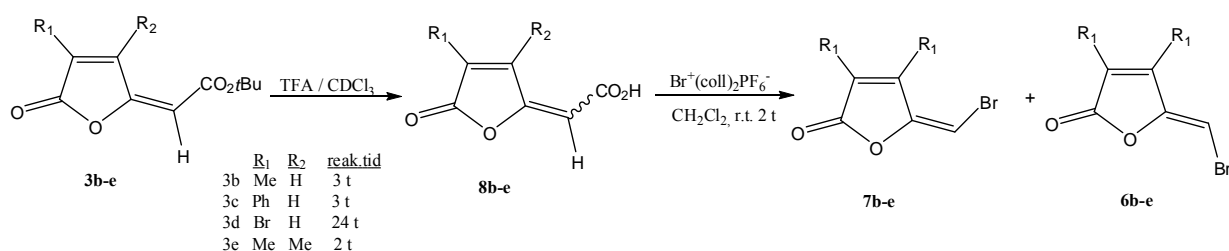
Skjema 2.11

### 2.3.2 Metode B

De  $\alpha,\beta$ -umettet esterene **3b-e** (Skjema 2.12) ble spaltet til syrer ved bruk av trifluoredikksyre i  $\text{CDCl}_3$ . Reaksjonen ble fulgt på  $^1\text{H-NMR}$ . Metylenprotonet i syrene **8b-e** gir 0.1 ppm høyere skiftverdi enn metylenprotonet i esterene **3b-e** (tabell 2.3 side 27). *t*-Butyl-signalet i  $^1\text{H-NMR}$  forsvant som forventet da esterene **3b-e** ble omdannet til syrene **8b-e**.

Syrene **8b-e** ble bromdekarboksylert ved hjelp av bis(2,4,6-trimetylpyridin)brom(I)-heksafluorfosfat  $[\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-]$  (Skjema 2.12). Det var ikke noe uomsatt utgangsstoff igjen ved reaksjons slutt.  $[\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-]$  syntetiseres etter en litteraturprosedyre.<sup>26</sup>

Bromdekarboksylering ved bruk av  $[\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-]$  er kjent fra litteraturen.<sup>8</sup> Totalutbytte for metode B var lavere enn for metode A (Tabell 2.5 side 32).



Skjema 2.12

Reaksjonen viste noe grad av stereospesifisitet, siden den rene *E*-isomer av den korresponderende syre av **3e** ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Me}$ ) gir *E*-isomer som hovedprodukt (*E*:*Z* forhold 71:29) av bromdekarboksylert produkt. Den rene *Z*-isomer gir kun *Z*-isomer av bromdekarboksylert produkt (Tabell 2.5).

Nr. <sup>a</sup>	E/Z utgangsstoff	Metode	Produkt <sup>b</sup>	Utbytte <sup>c</sup> 7	Utbytte <sup>c</sup> 6	Total- Utbytte <sup>a</sup>	E/Z produkt <b>6:7</b>
<b>3a</b>	100 : 0	A	<b>7a/6a</b>	2	42	44	5 : 95
<b>3a</b>	100 : 0	B	<b>7a/6a<sup>d</sup></b>	22	0	22	100 : 0 <sup>d</sup>
<b>3b</b>	100 : 0	A	<b>7b/6b</b>	7	46	53	13 : 87
<b>3b</b>	100 : 0	B	<b>7b/6b</b>	32	6	38	84: 16
<b>3c</b>	100 : 0	A	<b>7c/6c</b>	6	45	51	11 :89
<b>3c</b>	100 : 0	B	<b>7c/6c</b>	54	4	58	91 : 9
<b>3d</b>	100 : 0	A	<b>7d/6d</b>	1	48	49	2 : 98
<b>3d</b>	100 : 0	B	<b>7d/6d</b>	6	4	10	60 :40
<b>3e</b>	0 : 100	A	<b>7e/6e</b>	52	14	66	79 : 21
<b>3e</b>	0 : 100	B	<b>7e/6e</b>	-	-	-	0 : 100 <sup>e</sup>
<b>3e</b>	100 : 0	B	<b>7e/6e</b>	34	14	48	71 : 29
<b>3f</b>	100 : 0	A	<b>7f/6f</b>	2	10	12	17 : 83
<b>3g</b>	100 : 0	A	<b>7g/6g</b>	35	18	53	66 : 34
<b>3g</b>	100 : 0	B	<b>7g/6g</b>	33	3	36	92 : 8
<b>3h</b>	100 : 0	A	<b>7h/6h</b>	-	-	27	43 : 57 <sup>e</sup>

Metode A: 1.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 2-24 t; 2.  $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 2 t; <sup>a</sup> se Skjema 1-3 side 12-13, <sup>c</sup> Isolert utbytte; <sup>d</sup> Ref. 45; <sup>e</sup> Fra <sup>1</sup>H-NMR råprodukt.

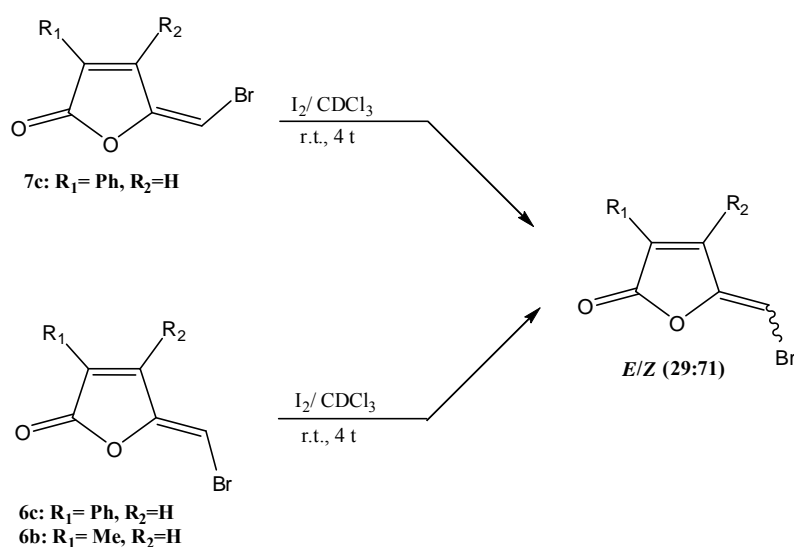
Reaction scheme showing the synthesis of 6g and 7g from 3g:

3g  $\xrightarrow[\text{r.t., 2 t}]{\text{TFA / CDCl}_3}$  8g  $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ r.t. 2 t}]{\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-}$  6g + 7g

32

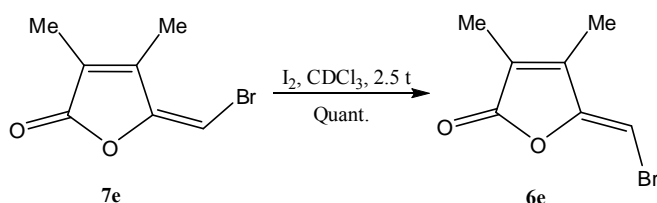


Produktfordelingen i tabell 2.5 er sannsynligvis ikke lik til det termodynamiske forholdet av produktet, siden behandlingen av den rene **6c** ( $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_2=\text{H}$ ) eller den rene **7c** ( $R_1=\text{Ph}$ ,  $R_2=\text{H}$ ) med jod (0.2 ekv.) i  $\text{CDCl}_3$  i 4 timer ved r.t. (Skjema 2.14) gir det samme isomer forhold av  $E/Z$  (29:71) som er forskjellig fra forholdet i tabell 2.5 (11:89). Behandlingen av den rene **6b** ( $R_1=\text{Me}$ ,  $R_2=\text{H}$ ) eller en (1:1) blanding av **6b:7b** med jod (0.2 ekv.) i  $\text{CDCl}_3$  gir også det samme isomer forhold av  $E/Z$  (29:71) som er forskjellig fra forholdet i tabell 2.5 (13:87). Det ble ikke observert endring i isomer forhold ( $E/Z$ ) ved å øke reaksjonstiden til 24 timer.



**Skjema 2.14**

$E$ -isomer **7e** ( $R_1=R_2=\text{Me}$ ) isomeriseres fullstendig til  $Z$ -isomer **6e** ved bruk av jod (0.2 ekv.) i  $\text{CDCl}_3$  ved r.t. i 2.5 timer (Skjema 2.15).  $E$ -isomer **7e** ( $R_1=R_2=\text{Me}$ ) isomeriseres også til  $Z$ -isomer i  $\text{CDCl}_3$  ved r.t. og under UV-lampe i 2 timer. Isomeriseringen av enol-laktoner under UV-lys er kjent i litteraturen.<sup>39</sup>



**Skjema 2.15**

Bedre plass i Z-isomeren som er vist med en pil i (Fig 2.5) er en mulig grunn for stabiliteten til Z-isomeren.

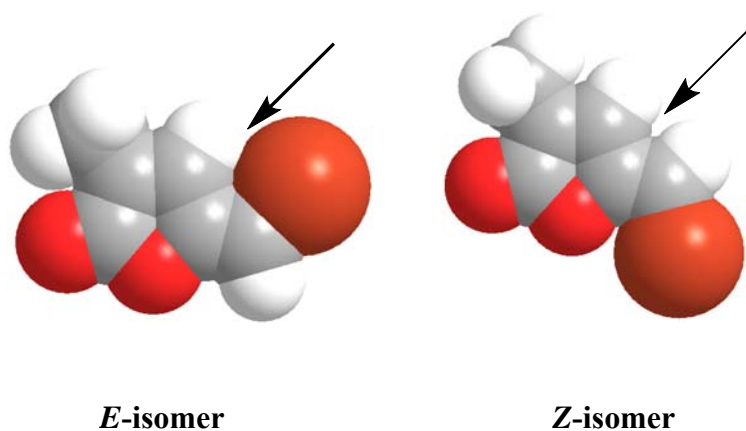
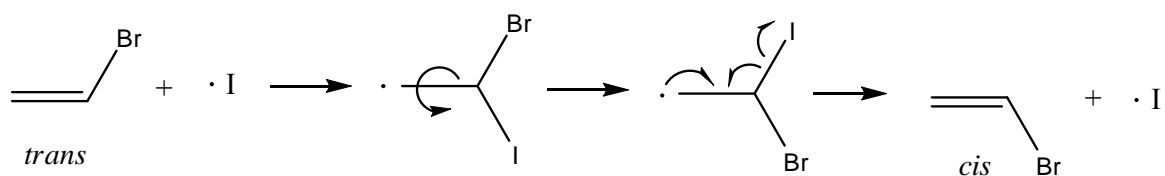


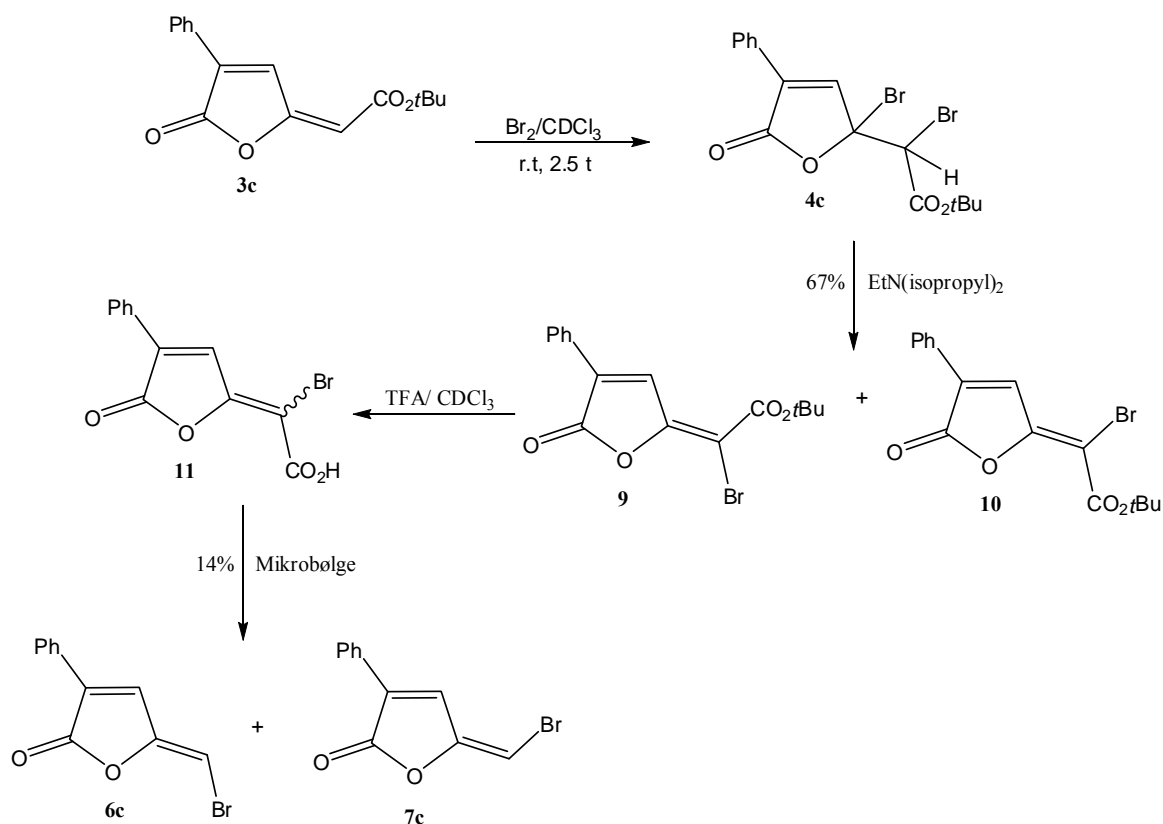
Fig 2.5

Mekanismen for *Z/E* isomeriseringen ved bruk av jod er en tre-trinns radikal prosess som involverer addisjon av et jodatomet, en intern rotasjon, og en eliminering av jodatomet (Skjema 2.16).<sup>28</sup>



Skjema 2.16

## 2.4 Alternativ syntese av 5-brommetylen-3-fenylfuran-2(5H)-on



Skjema 2.17

Det ble forsøkt å syntetisere 5-brommetylen-3-fenylfuran-2(5H)-on **6c**, **7c** ved en annen metode en de to metodene A og B. Der ble ylidenesteren **3c** (Skjema 2.17) bromert ved bruk av 1 ekv.  $\text{Br}_2$  i  $\text{CDCl}_3$ . H-Br i **4c** ble eliminert ved bruk av Hünigs base ( $\text{EtN}(\text{isopropyl})_2$ ) i  $\text{CDCl}_3$ . Reaksjonen ble fulgt på H-NMR. Produktet *t*-butyl 2'-brom-2'-(5-okso-4-fenylfuran-2(5H)yliden)acetat var *E*- og *Z*-isomere (*Z*-isomeren **9** er kjent i litteraturen<sup>46</sup>) som ble separert ved flashkromatografi og identifisert ved hjelp av NMR og MS. Deretter ble esteren spaltet ved bruk av (1:1)  $\text{TFA}/\text{CDCl}_3$  ved romtemperaturen i 5 timer. Det ble forsøkt å dekarboksyler syren **11** (0.050 g/ 0.5 mL DMF) ved oppvarming i mikrobølgeovn ved 400 W i 5 min og ved 600 W i 10 min. Kun 14% totalutbytte av **6c/7c** ble isolert. Fordi denne reaksjonen ga så lav utbytte ble ingen av de andre forbindelsene forsøkt syntetisert etter denne metoden.

### 3. SYNTESE AV 5-ALKYLIDENFURAN-2(5H)-ONER

#### 3.1 Introduksjon

5-Brommetylenfuran-2(5H)-oner er relativt stabile forbindelser. De vil imidlertid isomerisere ved henstand i et løsemiddel. Dette kan bli utnyttet i en stereospesifikk syntese av enkelte naturprodukter. Bromerte furanoner **6e** og **6d** (Fig 3.1), kan være utgangsstoffer for å syntetisere flere naturlige forekommende 5-alkylidenfuran-2(5H)-oner (Fig. 3.2) som viser stor variasjon i biologiske aktivitet.<sup>20</sup> Eksempler på disse naturlige forekommende substansene er Lissoclinolid (Skjema 3.1), og Bovolid (Skjema 3.3).

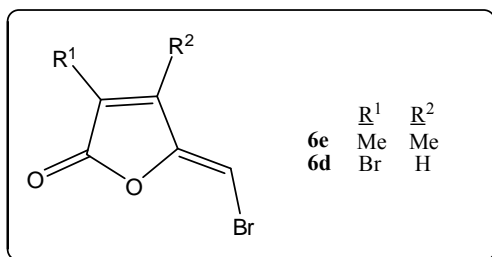


Fig. 3.1

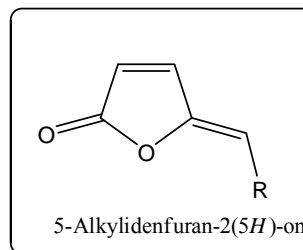
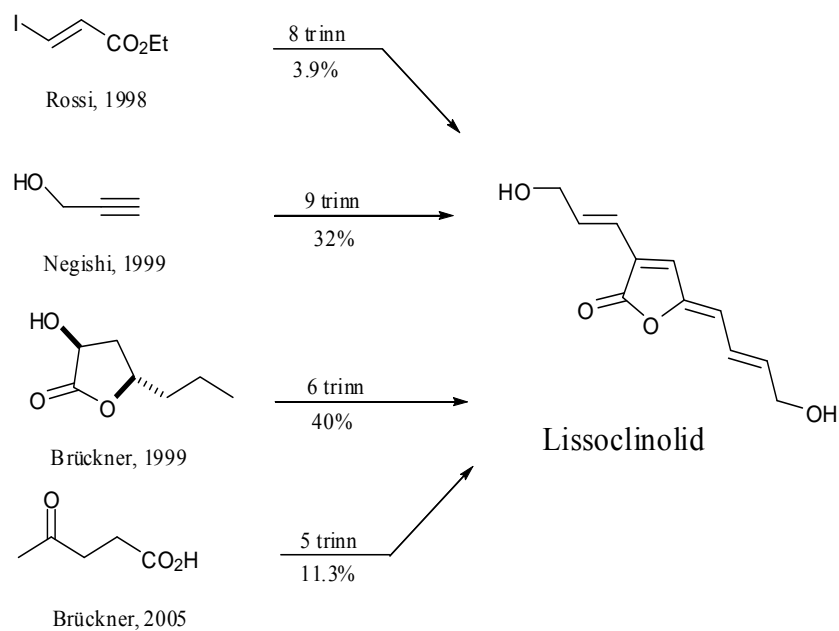


Fig. 3.2

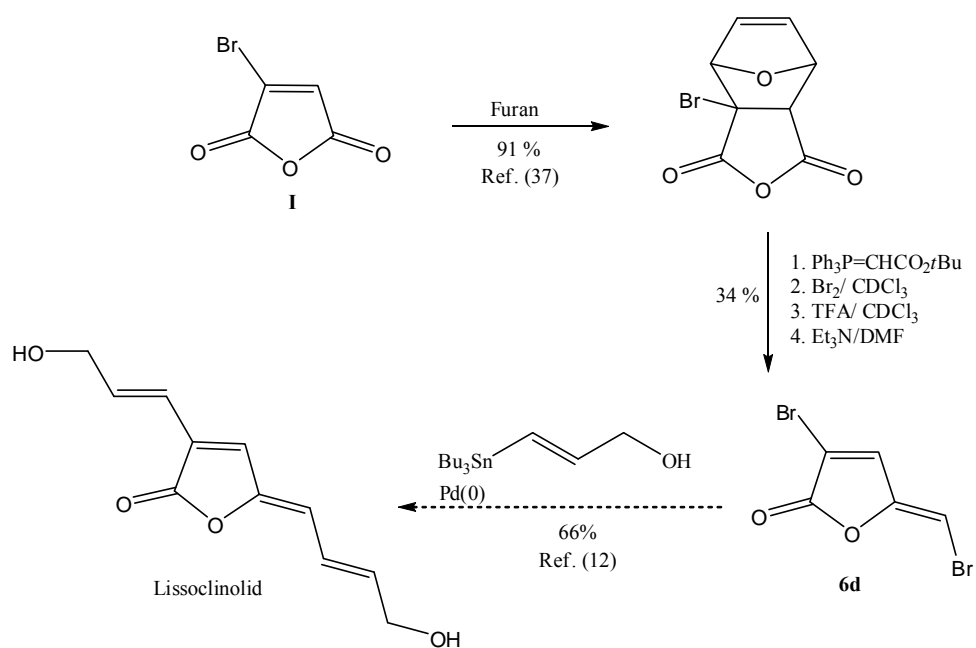
#### 3.3 Formell syntese av Lissoclinolid

Lissoclinolid er et antibiotikum som er isolert fra ulike sopper. Den første syntesen av Lissoclinolid ble publisert i 1998 med et totalutbytte på 3.9 % over 8 trinn.<sup>33</sup> Etter dette er det blitt publisert tre totalsynteser av Lissoclinolid (Skjema 3.1), en med totalutbytte på 32 %, <sup>32</sup> og en 6 trinns med 40% utbytte,<sup>34</sup> og en syntese av Brückner starter med lett tilgjengelig og billig levulinsyre med totalutbytte på 11.3 %.<sup>12</sup>



**Skjema 3.1**

Furanonet **6d** ble syntetisert fra kommersielt brommaleinsyreanhydrid **I** i et utbytte på 31 % (Skjema 3.2). Furanonet **6d** er blitt transformert til Lissoclinolid ved å benytte en Pd-katalysert Stille-kobling reaksjonen i et utbytte på 66% (Skjema 3.2).<sup>12</sup> Totalutbytte i den formelle syntesen av Lissoclinolid fra **I** vil derfor være 20 %.

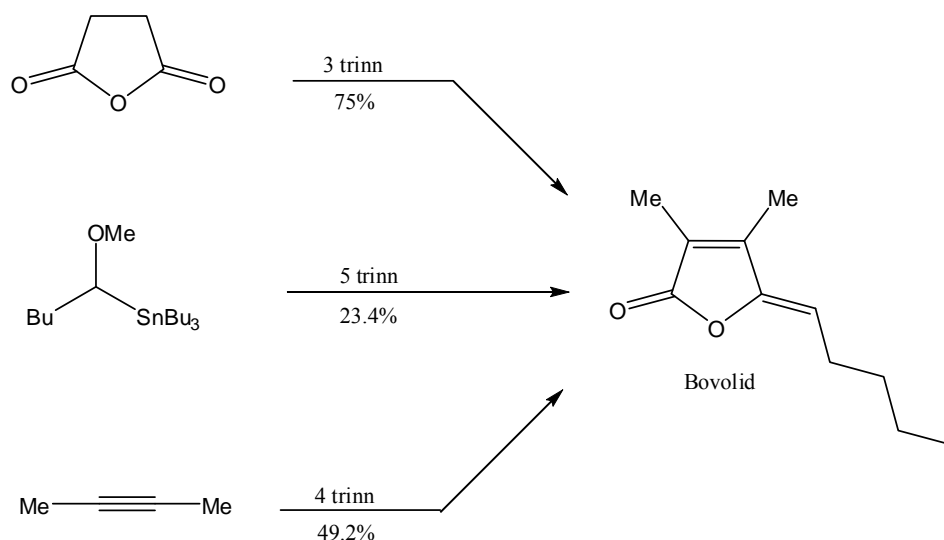


**Skjema 3.2**

## 3.2 Syntese av bovolid

Bovolid er karakteristisk komponent i smaken av smør. Bovolid har tidligere blitt syntetisert ved ulike metoder (Skjema 3.3).

Den første syntesen av Bovolid ble publisert i 1966 med 75 % utbytte,<sup>47</sup> men stereokjemien i produktet er ikke angitt (Skjema 3.3). Etter dette er det blitt publisert to stereospesifikke synteser, en 5-trinns syntese med totalutbytte på 23.4 %, <sup>31</sup> og en 4-trinns syntese med totalutbytte på 49.2 %.<sup>30</sup>



Skjema 3.3

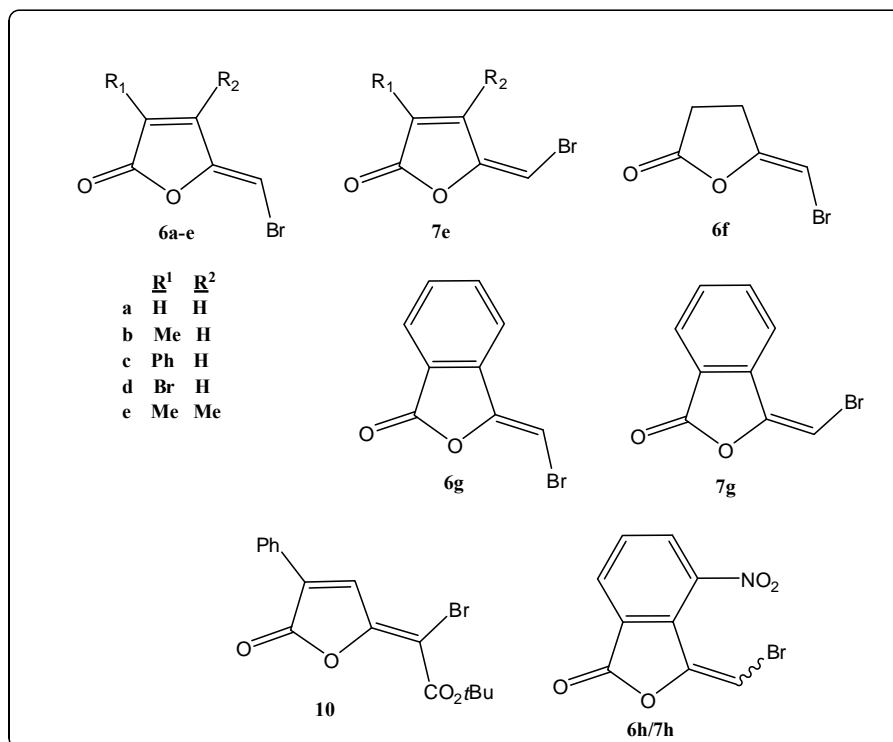
Palladiumkatalyserte krysskoblingsreaksjoner er en mild metode som kan benyttes til å syntetisere Bovolid **12** ved å danne karbon-karbon bindinger mellom organiske halider og organometalliske reagenser.

Furanonet **6e** ( Skjema 3.4) som ble syntetisert fra dimetylmaleinsyre-anhydrid **1e** ble deretter reagert med butylzinkklorid i THF ved r.t i en Pd(0)-katalysert Negishi koblingsreaksjon.



## 4. BIOLOGISKE RESULTATER

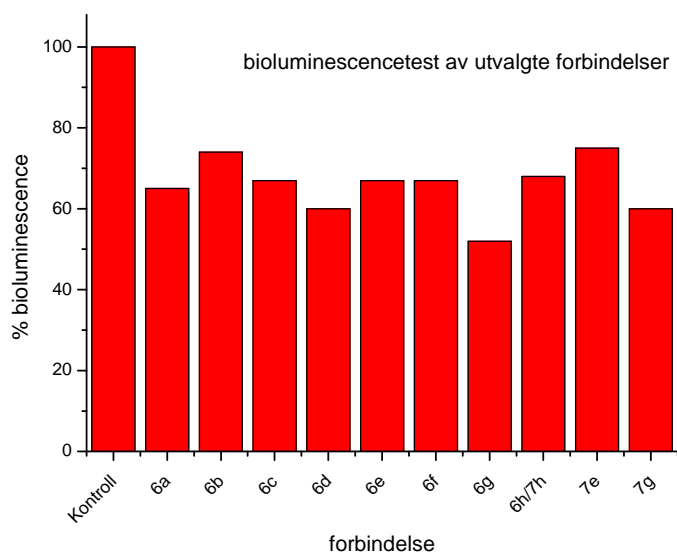
Forbindelsene **6a-g**, **7e**, **7g**, **6h/7h** og **10** ( Fig. 4.1) som ble syntetisert i dette prosjektet ble sendt til Institutt for Oral Biologi, UiO for testing av den biologiske aktiviteten.



**Fig. 4.1**

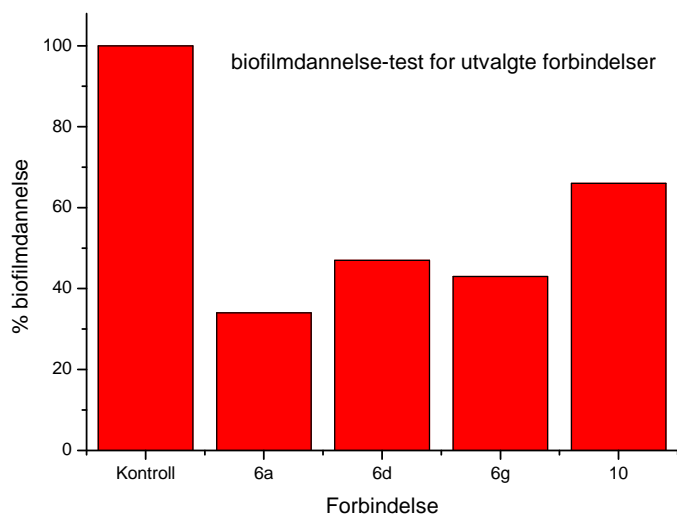
De er først blitt testet for deres evne til å hemme AI-2 kommunikasjon ved bruk av bioluminescence-system i en bakterie som heter *vibrio harveyi* BB170. Testen ble gjennomført som beskrevet i litteraturen.<sup>43</sup> Alle furanonene reduserte bioluminescence i *V. harveyi* BB170 (Fig. 4.2), men i forskjellige grader ved en konsentrasjon av 6.0 µM av furanonene.





**Fig 4.2** Reduksjonen av bioluminescence i *V. harveyi* BB 170 ved bruk av 6.0  $\mu\text{mol/L}$  av utvalgte furanoner. Resultatene er gjennomsnittsverdier

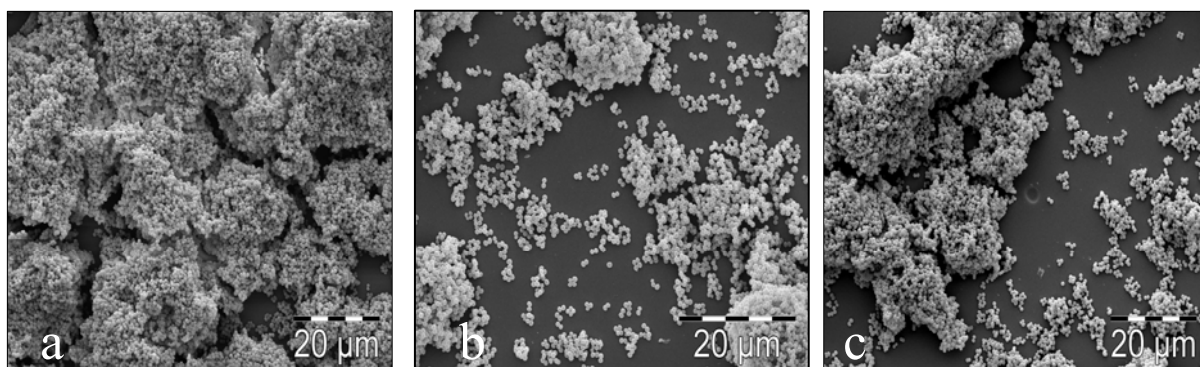
De meste bioluminescence-reduserende forbindelser (**6a**, **6d** og **6g**) og de minste bioluminescence-reduserende (**6b**, **7e**) ble testet for deres evne til å redusere biofilmdannelsen til *S. epidermidis* på furanon-belagte disk. I tillegg ble forbindelsen **10** tatt med i denne testen. Biofilmtesting ble gjennomført som beskrevet i litteraturen.<sup>43</sup> Biofilmdannelse ved *S. epidermidis* var signifikant redusert på overflater som hadde blitt belagt med furanon **6a**, **6d**, **6g** og **10** med henholdsvis 66, 53, 57 og 34 prosent uten at den totale bakterieveksten ble hemmet ( Fig. 4.3).



**Fig 4.3** Effekt av furanoner på *S. epidermidis* biofilm. Resultatene er gjennomsnittsverdier

Furanon **6b** og **7e** på den annen side økte biofilmdannelsen til *S. epidermidis*. De meste effektive inhibitorer av bioluminescence var også de som reduserte biofilmdannelsen mest, mens de to furanonene **6b** og **7e** som ga dårligst resultater i bioluminescence-testen forårsakte økt biofilmdannelse i forhold til kontrollen.

Scanning electron micrographs (SEM) er brukt til å bekrefte virkningen av furanonene **6a** og **6d** på *S. epidermidis* biofilm (Fig 4.4). SEM ble gjennomført som beskrevet i litteraturen.<sup>43</sup>



**Fig. 4.4** Scanning electron micrographs av *S. epidermidis* biofilm, uten furanon (a), med **6a** furanon-belagt overflater(b), med **6d** furanon-belagt overflater(c)

Bildene **b** og **c** (Fig. 4.4) viser fortsatt mye biofilm. Grunnen kan være at furanonene ikke dekker hele flaten som blir utsatt for bakterien på grunn av måten eksperimentet er gjort på.<sup>43</sup>

De meste effektive furanonene **6a** og **6d** hadde ingen irritative effekt i HET-CAM-testen, en test som er ment å forutsi om det vil bli irritasjoner i vevet rundt et implantat.<sup>40, 41</sup> De viste heller ingen gentoksisk effekt i mus etter behandling i 21 dager med furanoner i den konsentrasjonen som hindrer biofilmdannelse (6 µM).<sup>40</sup>

## 5. KONKLUSJON

Vi har vist at 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)-oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner kan bli lett syntetisert i tre eller fire trinn fra kommersielt tilgjengelig maleinsyreanhydrid og ftalsyreanhydrid. Sluttproduktet er en *E/Z*-isomerblanding (7/6). Separasjonen av disse isomerene er imidlertid enkel ved hjelp av flashkromatografi.

Fordelen med syntesemetodene som ble brukt i dette prosjektet er at en rekke forskjellige furanoner kan lages fordi ulike utgangsstoffer er lett tilgjengelig. I tillegg er totalutbyttet for metode A relativt godt.

Dette studiet viser også at enklere furanoner enn de som ble skilt fra *D. pulchra* kan være potensielle inhibitorer av mikrobiell kommunikasjon og biofilmdannelse ved *S. epidermidis*. De biologiske testene viste at alle furanonene reduserte bioluminescence til forskjellige grader. De furanonene som var mest effektive inhibitorer av bioluminescence var også de reduserte biofilm mest. veksten av *S. epidermidis* ble ikke hemmet. De mest effektive furanonene hadde ikke irritative heller ikke gentoksiske effekter i den konsentrasjonen som hindrer biofilmdannelse. Dette indikerer at furanoner kan brukes som belegg på implantater for å beskytte mot bakterievekst.

Ut fra test-resultatene er det vanskelig å si noe om substituentens betydning for hemming av biofilm, men det ser ut som elektrondonerende gruppe i ringen (som metyl) fører til økt biofilmdannelse.

Det har også vist at bromerte furanon kan være nyttige intermediater i syntese av naturlige forekommende 5-alkylidenfuran-2(5*H*)-oner som Bovolid og Lissoclinolid.

## 6. EKSPERIMENTELT

### 6.1 Generelt

Alle løsemidler som reaksjonsmedia ble tørket før bruk. THF ble destillert fra natrium og benzofenon,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ble destillert fra kalsiumhydrid og oppbevart over molsieve. Toluen ble destillert fra natrium og oppbevart over molsieve. DMF ble tørket med  $\text{MgSO}_4$ , destillert og oppbevart over molsieve. Etylacetat/heksan ble brukt som elueringsystem. Etylacetat og heksan brukt til flashkromatografi var av teknisk kvalitet og begge ble destillert før bruk.

Til tynnsjiktiskromatografi ble aluminiumsplater belagt med 60  $\text{F}_{254}$ -silikagel på Merk benyttet, samme stasjonærfase ble brukt til flashkromatografi, hvis ikke annet blir opplyst.

NMR-spektre er tatt opp på Bruker Advance instrumenter ved 200 og 300 MHz for  $^1\text{H}$ -NMR og ved 75 MHz for  $^{13}\text{C}$ -NMR. Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektre er proton-dekoblet. Alle spektre er tatt opp ved r.t. Kjemiske skift ( $\delta$ ) er oppgitt i ppm relativt til løsemiddelet  $\text{CDCl}_3$  (7.24 ppm/ 77.0 ppm). Koblingskonstanter er oppgitt i Hz. Der DEPT-135, HMQC-spektre er brukt for tilordning av signaler i NMR til forbindelsene, og NOESY-spektre for identifisering av *E*- og *Z*-isomerene, er spektrene laget ved i appendiks. Signaler som ikke tilhører til produktene er løsemiddelrester, og disse er ikke tatt med i tolkningen av spektra. I en god del av  $^1\text{H}$ -NMR-spektrene er det et signal ved ca 1.5 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ). Dette signalet er vann i løsningsmiddelet ( $\text{CDCl}_3$ ). I noen av  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrene er det et signal ved 56.1 eller ved 98-99 ppm. Disse signalene hører ikke til noen av forbindelsene, og kommer uavhengig av prøve eller løsningsmiddel og er derfor ikke tatt med i rapporteringen av data.

MS er tatt opp på et VG Prospec sektor instrument fra Fisions Instruments ved 70 ev (EI).

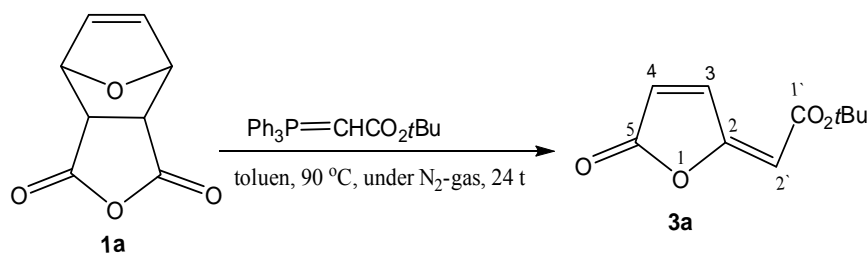
Smeltepunkt er målt på et Buchi B-545 smeltepunktsapparat. Smeltepunktene er ukorrigerte.

## 6.2 Syntese av *tert*-butyl 2`-(5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetater, og *tert*-butyl 2`-(3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetater.

### Generell prosedyre

Anhydridet **1** ( 1.5- 5.0 mmol) og *t*-butoksykarbonylmetyltrifenylfosforan (1 ekv.) ble løst i løsemiddelet (10- 15 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt ved angitt temperatur til utgangsstoffet var forsvunnet på TLC. Deretter ble reaksjonsblandingen dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble tilsatt dietyleter og trifenylfosfinoksid filtrert fra. Filtratet ble dampet inn og residuet renses ved hjelp av flashkromatografi (heksan: etylacetat).

**(E)-tert-Butyl 2'-(5-oksofuran-2(5H)-yliden)acetat (3a).<sup>29</sup>**



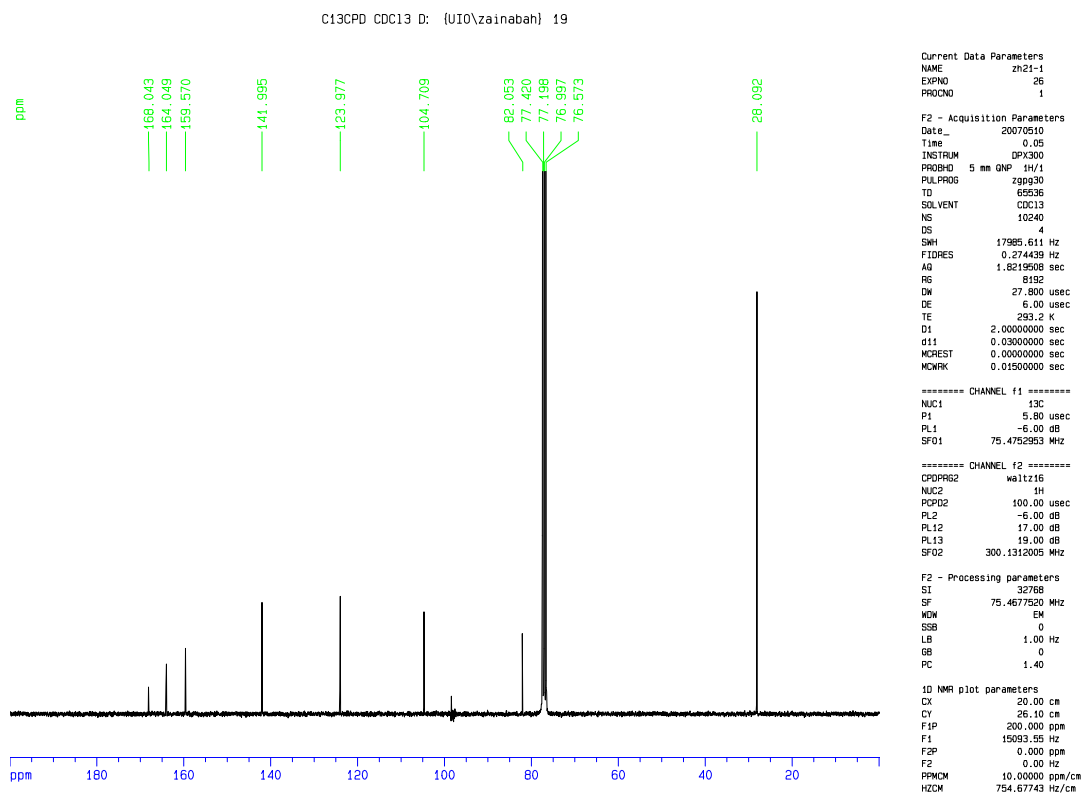
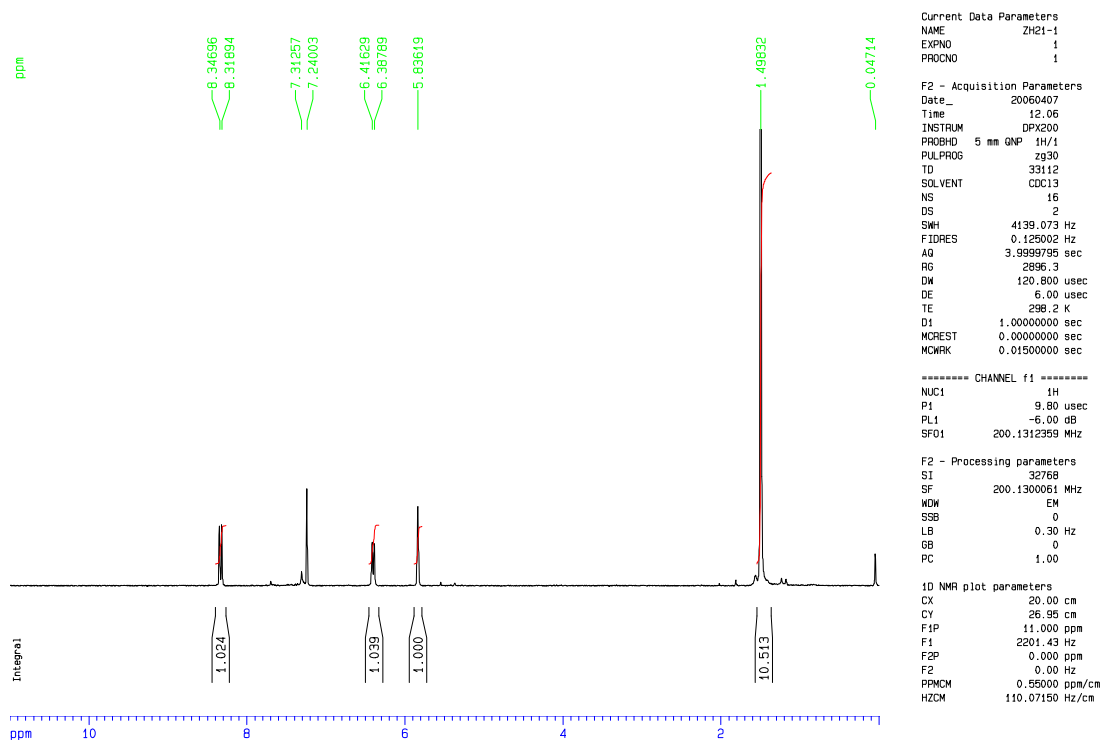
**Utbytte :** (0.249 g, 1.5 mmol ) av **1a**, ga **3a** (0.262 g, 89 %) som fargeløst fast stoff.

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (heksan-etylacetat 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (9H, s,  $\text{CMe}_3$ ), 5.83 (1H, s,  $=\text{CHCO}_2t\text{Bu}$ ), 6.41 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, H4), 8.31 (1H, d,  $J$  = 5.6 Hz, H3).

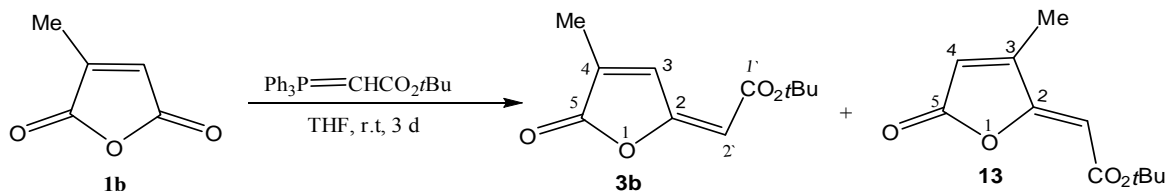
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.09 (M $\text{e}_3$ ), 82.05 (C- $\text{Me}_3$ ), 104.70 ( $\text{C}2'$ ), 123.97 ( $\text{C}3$  eller  $\text{C}4$ ), 141.99 ( $\text{C}4$  eller  $\text{C}3$ ), 159.57 ( $\text{C}2$ ), 164.04 ( $\text{CO}$ ), 168.04 ( $\text{CO}$ ).

**MS** ( EI )  $m/z$  (relativ intensitet): 196 ( $\text{M}^+$ , 17 %), 141 (54), 123 (100), 95 (16), 69 (19), 57 (85), 41 (31), 29 (16).



Figur 6.1  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3a).

**(E)-tert-Butyl 2'-(4-metyl-5-oksofuran-2(5H)-yliden)acetat (3b).<sup>29</sup>**



**Utbytte :** (0.560 g, 5 mmol ) av **1b** ga (0.450 g, 43 %) **3b** en fargeløs olje som krystalisert ut over tid, og uønsket produkte **13** (0.037 g, 4 %) en fargeløs olje som krystalisert ved henstand.

**Analysedata for 3b:**

**R<sub>f</sub>** : 0.31 (heksan-etylacetat 6:1).

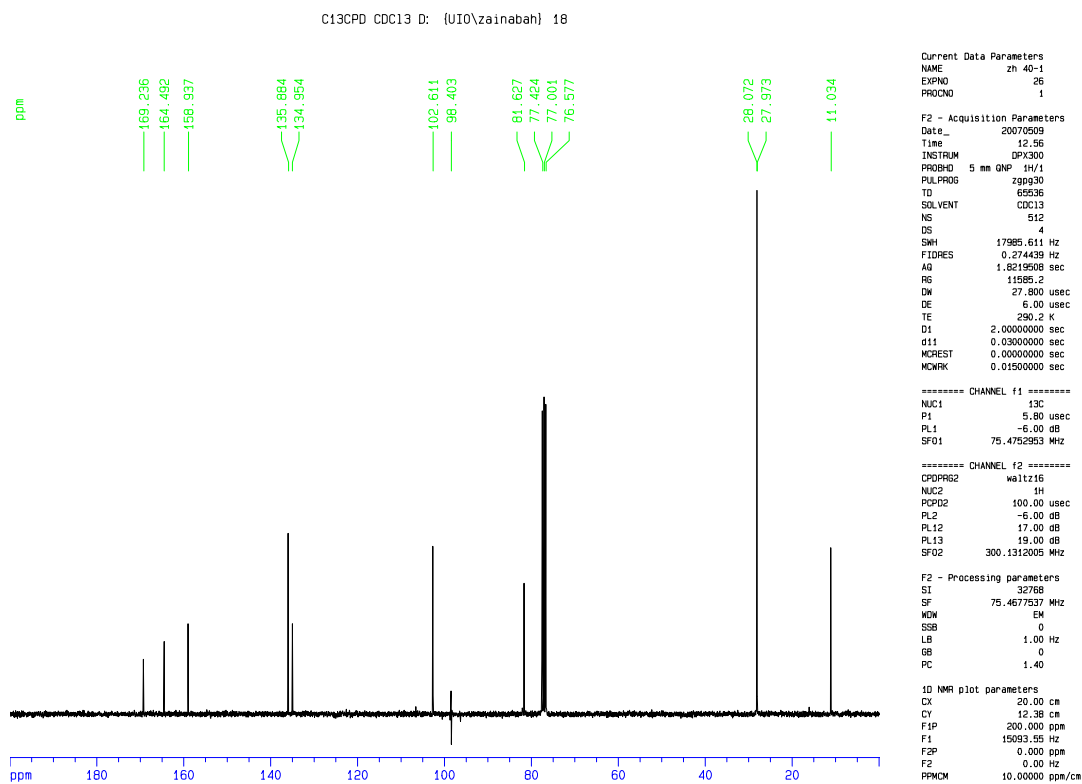
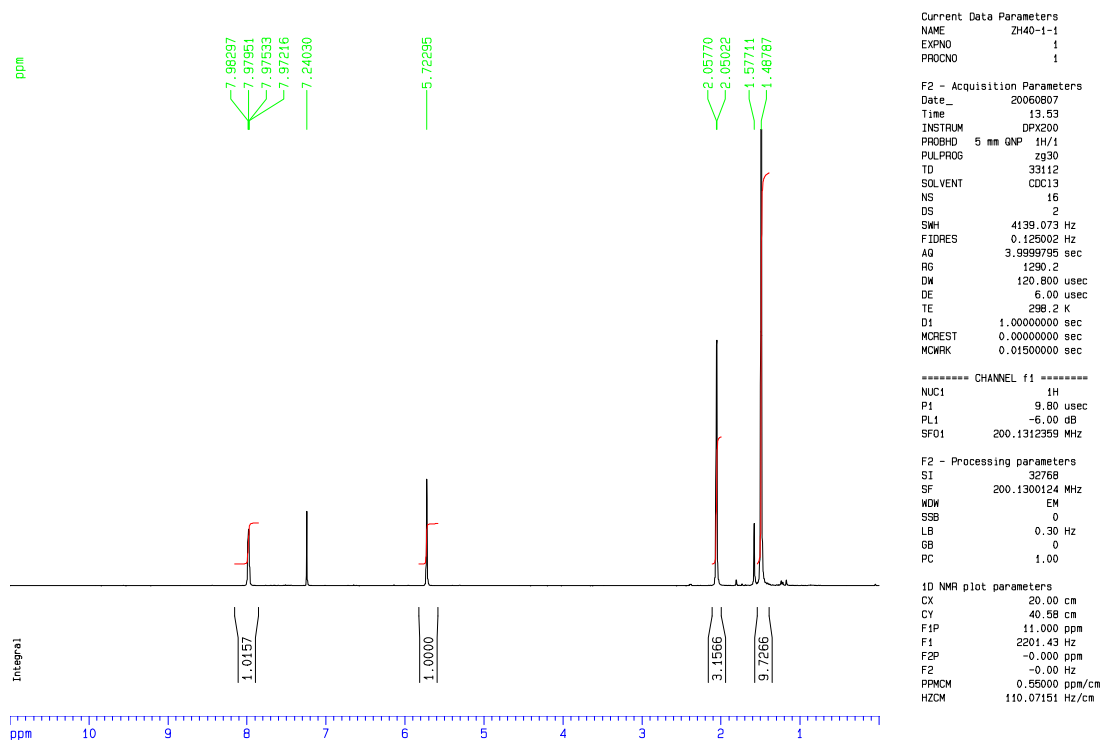
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 2.05 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, Me), 5.72 (1H, s, =CHCO<sub>2</sub>*t*Bu), 7.97 (1H, m, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 11.03 (Me), 28.07 (Me<sub>3</sub>), 81.62 (C-Me<sub>3</sub>), 102.61 (C2'), 134.95 (C4), 135.88 (C3), 158.93 (C2), 164.49 (CO), 169.23 (CO).

**MS** ( EI ) *m/z* (relativ intensitet): 210 (M<sup>+</sup>, 10 %), 155 (75), 137 (100), 136 (18), 69 (37), 57 (64), 41 (35).

NOESY spekter av forbindelsen er vist på side 118





Figur 6.2  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-metyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3b).

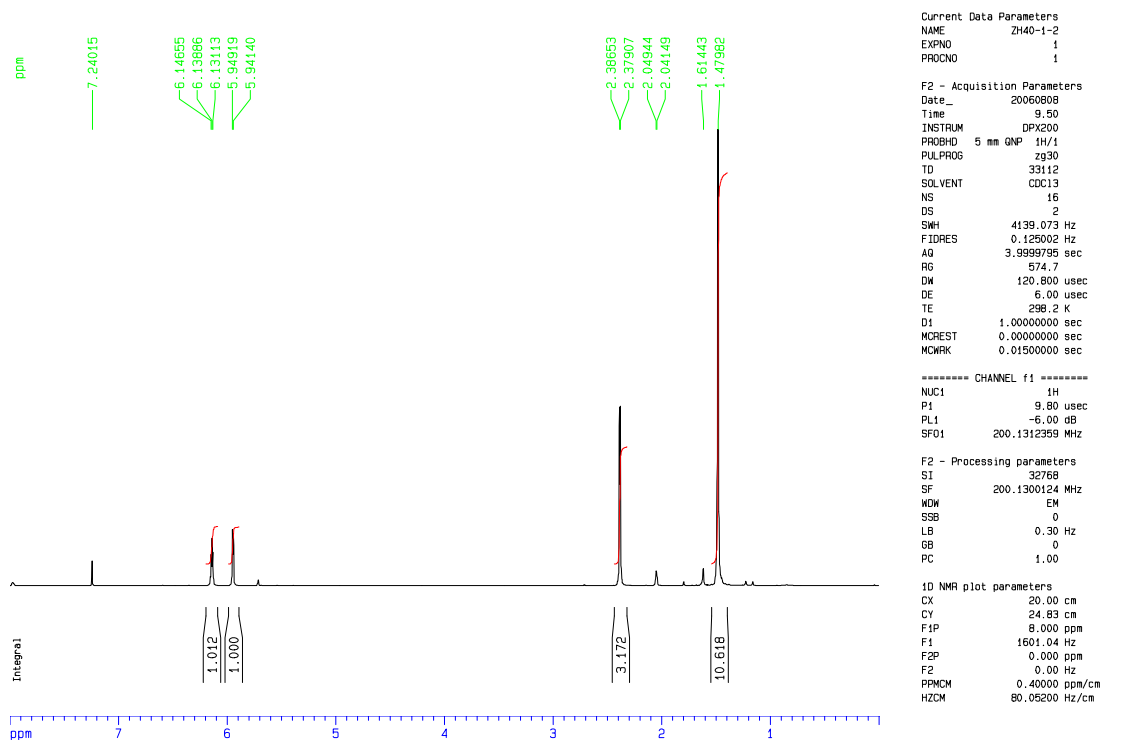
Analysedata for **13**:

**R<sub>f</sub>** : 0.21 (heksan-etylacetat 6:1).

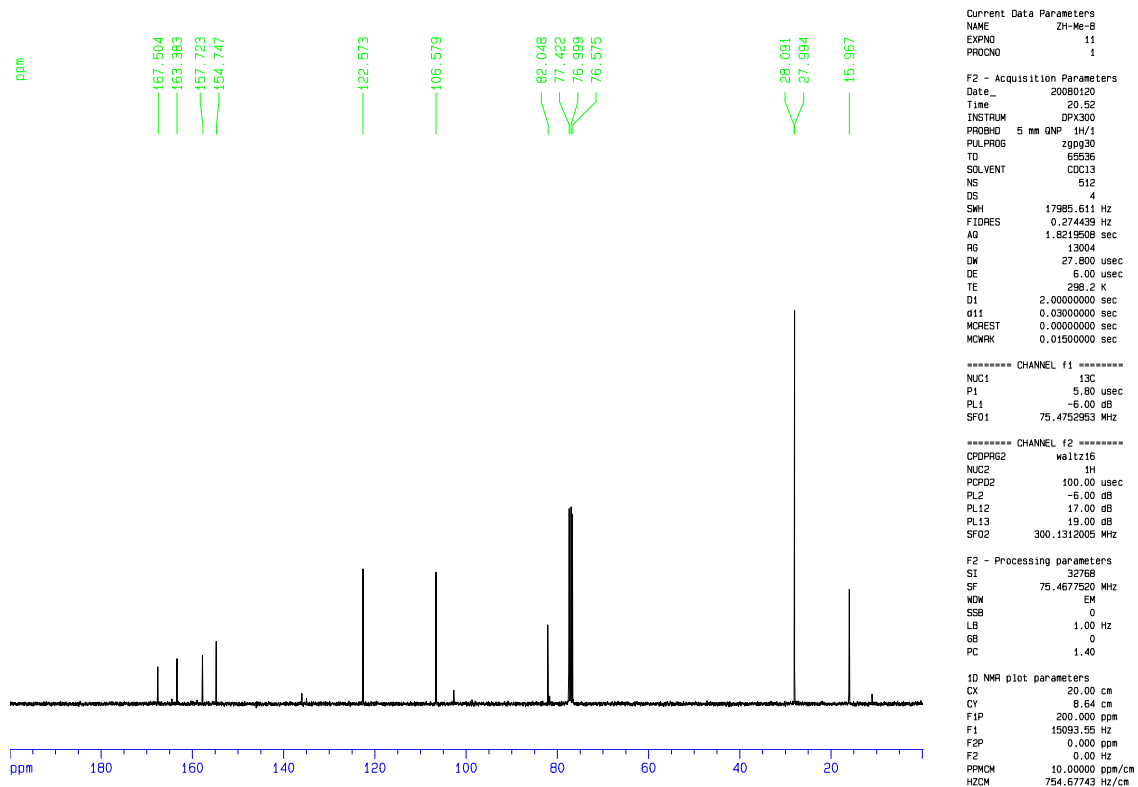
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47(9H, s, CMe<sub>3</sub>), 2.37 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, Me), 5.94 (1H, s, =CHCO<sub>2</sub>*t*Bu), 6.13 (1H, m, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 15.96 (Me), 27.99 (Me<sub>3</sub>), 82.04 (C-Me<sub>3</sub>), 106.57 (C2'), 122.57 (C4), 154.74 (C3), 157.72 (C2), 163.38 (CO), 167.50 (CO).

**13** er kjent i litteraturen.<sup>29</sup>

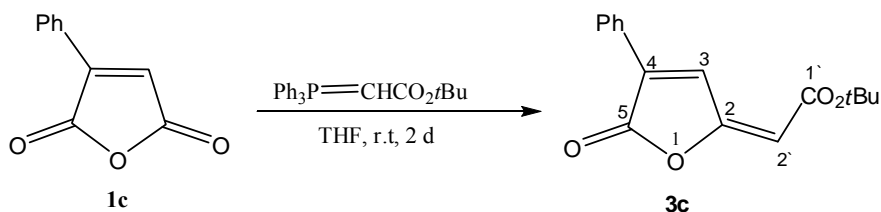


C13CPD CDC13 D: {UIO\zainabah} 56



Figur 6.3  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-tert-butyl 2'-(3-metyl-5-oksofuran-2(5H)-yliden)acetat (13).

**(E)-tert-Butyl 2'-(4-fenyلفuran-5-okso-2(5H)-yliden)acetat (3c).**



**Utbytte:** ( 0.348 g, 2 mmol ) av **1c** ga (0.332 g, 64 %) av **3c** som gult fast stoff .

**R<sub>f</sub>** : 0.52 (heksan-etylacetat 3:1).

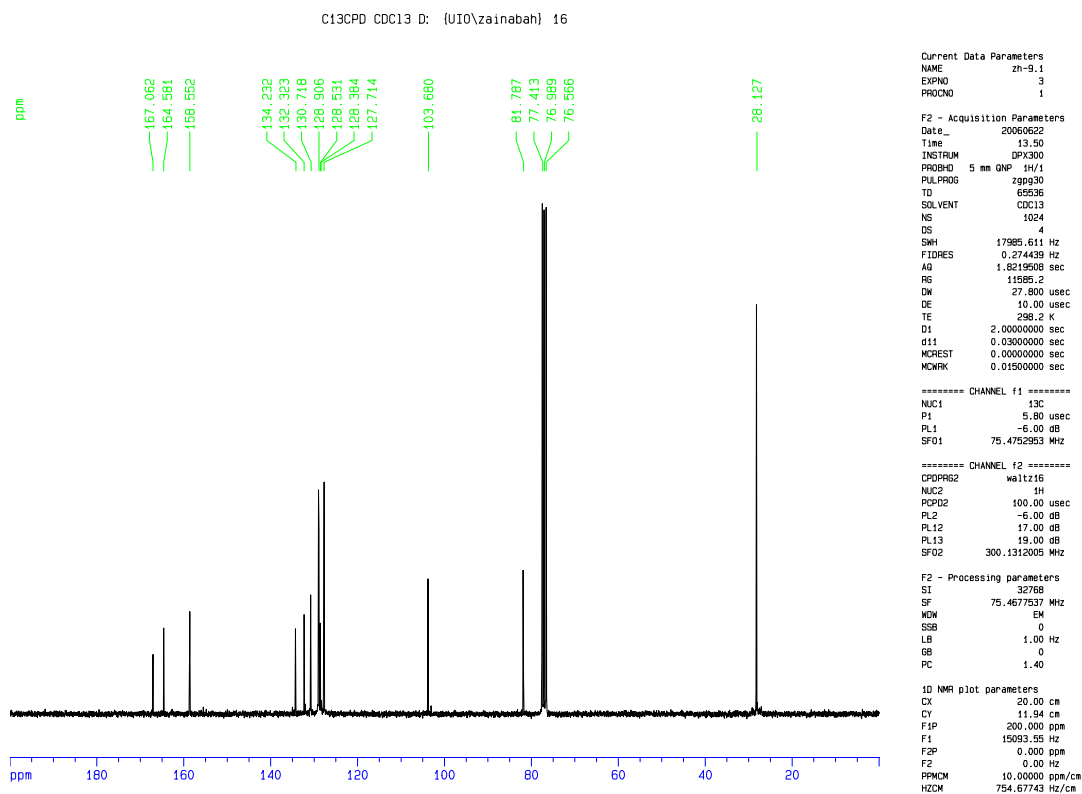
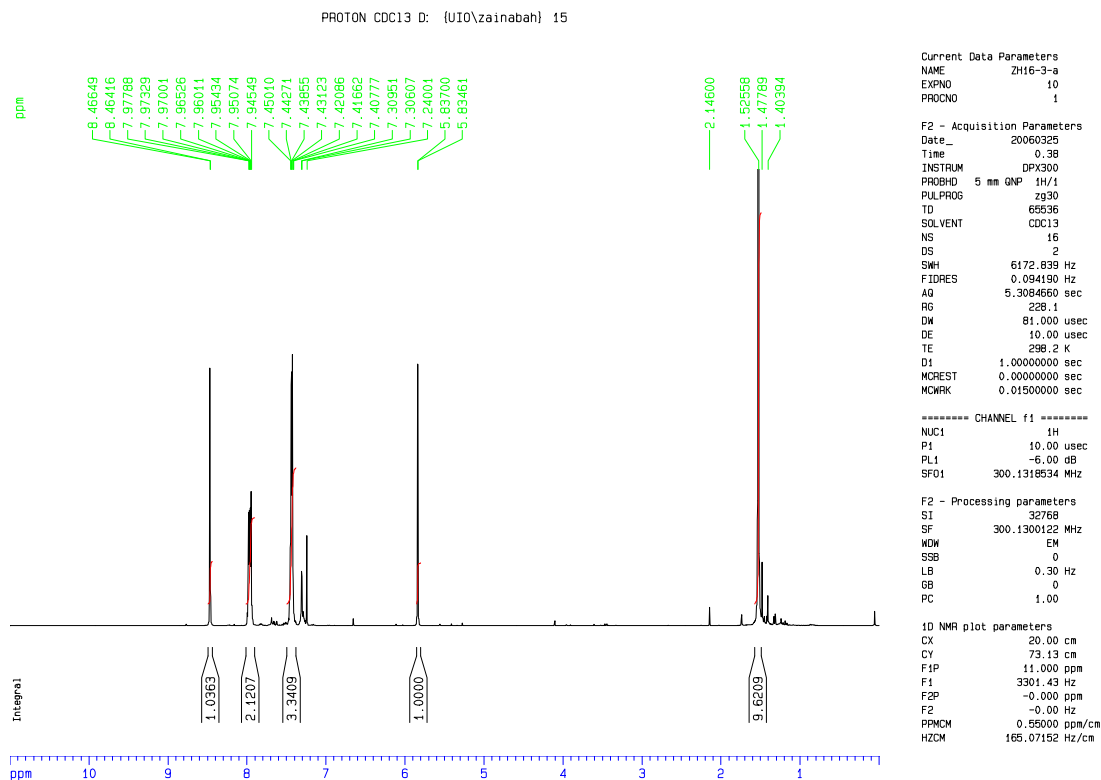
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52 ( 9H, s, CMe<sub>3</sub>), 5.83 (1H, =CHCO<sub>2</sub>tBu), 7.40-7.45 (3H, m, Ar-H), 7.94-7.97 ( 2H, m, Ar-H), 8.46 (1H, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28.12 (Me<sub>3</sub>), 81.78 (C-Me<sub>3</sub>), 103.68 (C2'), 127.71 (Ar-CH), 128.38 (Ar-C eller C4), 128.90 (Ar-CH), 130.71 (Ar-CH), 132.32 (C3), 134.23 (Ar-C eller C4), 158.55 (C2), 164.58 (CO), 167.06 (CO).

**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 272 (M<sup>+</sup>, 19 %), 216 (100), 199 (44), 170 (73), 102 (35), 69 (27), 57 (37).

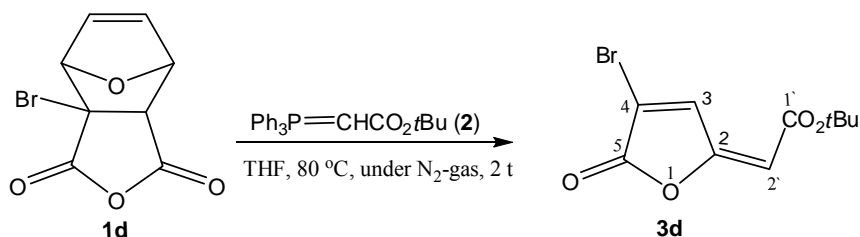
**Smeltepunkt:** 67-70 °C.

NOESY spekter av forbindelsen er vist på side 120



Figur 6.4  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-fenylfuran-5-okso-2(5*H*)-yliden)acetat (3c).

**(E)-tert-Butyl 2'-(4-brom-5-oksofuran-2(5H)-yliden)acetat (3d).**



**Utbytte :** (2.42 g, 9.9 mmol ) av **1d** ga (1.90 g, 70 %) av **3d** en fargeløs olje som krystalisert ut over tid.

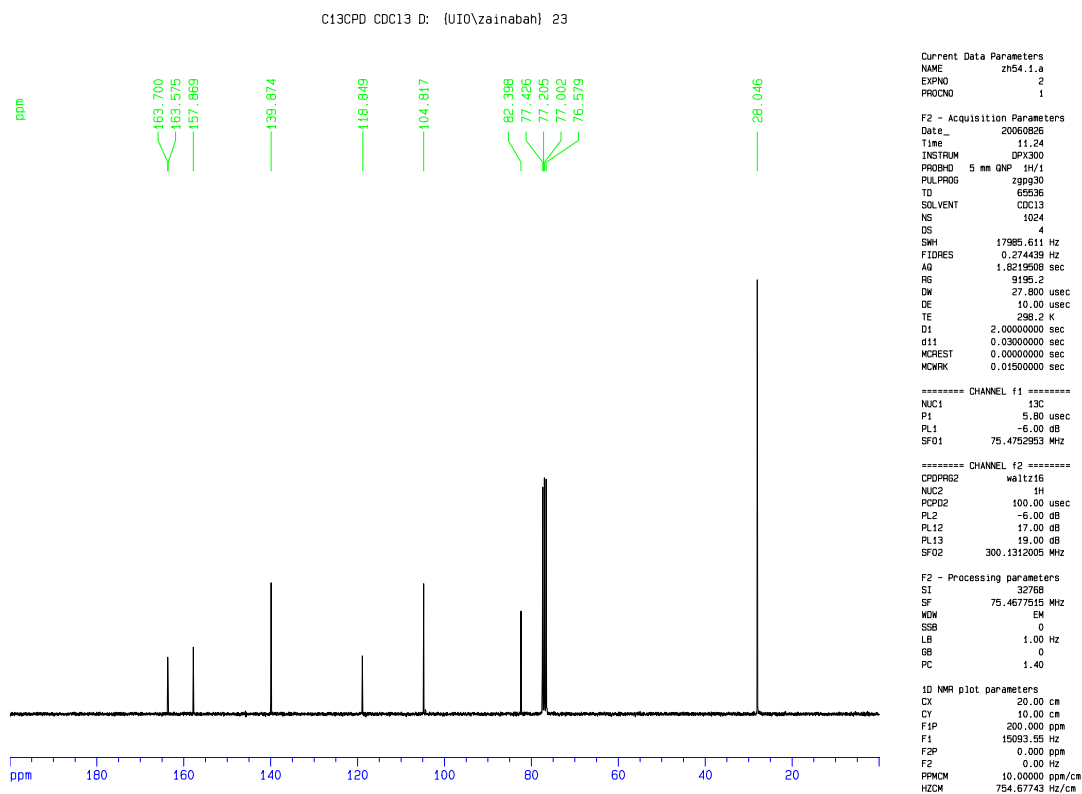
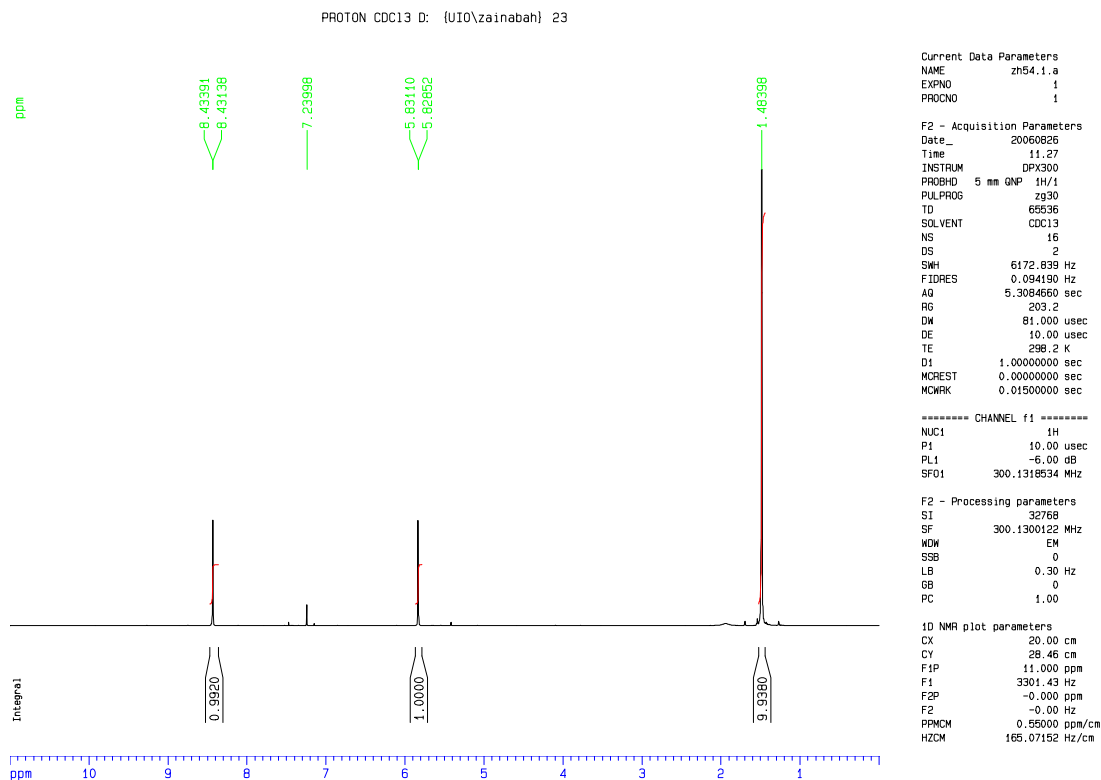
**R<sub>f</sub> :** 0.30 (heksan-etylacetat 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.48 (9H, s,  $\text{CMe}_3$ ), 5.82 (1H, s,  $=\text{CHCO}_2t\text{Bu}$ ), 8.43 (1H, s, H3).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.04 (M $\text{e}_3$ ), 82.39 (C- $\text{Me}_3$ ), 104.81 ( $\text{C}2'$ ), 118.84 (C4), 139.87 (C3), 157.86 (C2), 163.57 (CO). 163.70 (CO).

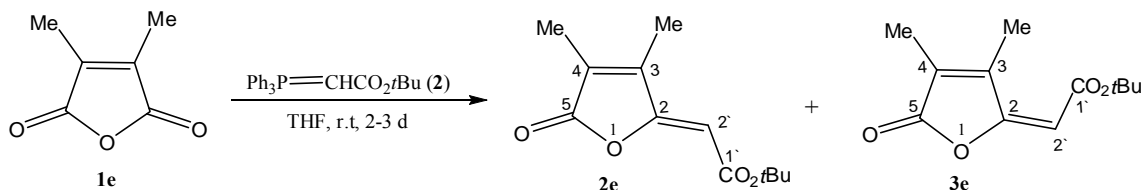
**MS** ( EI )  $m/z$  (relativ intensitet): 274 ( $\text{M}^+$ , 5 %), 276 ( $\text{M}^++2$ , 5 %), 221 (22), 219 (22), 203 (45), 201 (46), 139 (11), 69 (26).

**Ovenstemp. (kugelrohr):** 180-200 °C, 0.4 mmHg.



Figur 6.5  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-brom-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3d).

**(*E*)-tert-Butyl 2'-(3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3e)<sup>29</sup>, og  
(*Z*)-tert-butyl 2'-(3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (2e)<sup>29</sup>.**



**Utbytte :** (0.189 g, 1.5 mmol ) av **1e** ga (0.218 g, 65 %) av (*Z*)-isomer **2e** som hvitt fast stoff, og (0.087g, 26 %) av (*E* )-isomer **3e** en fargeløs olje som krystalisert over tid.

**Analysedata for 2e:**

**R<sub>f</sub>:** 0.26 (heksan-etylacetat 3:1).

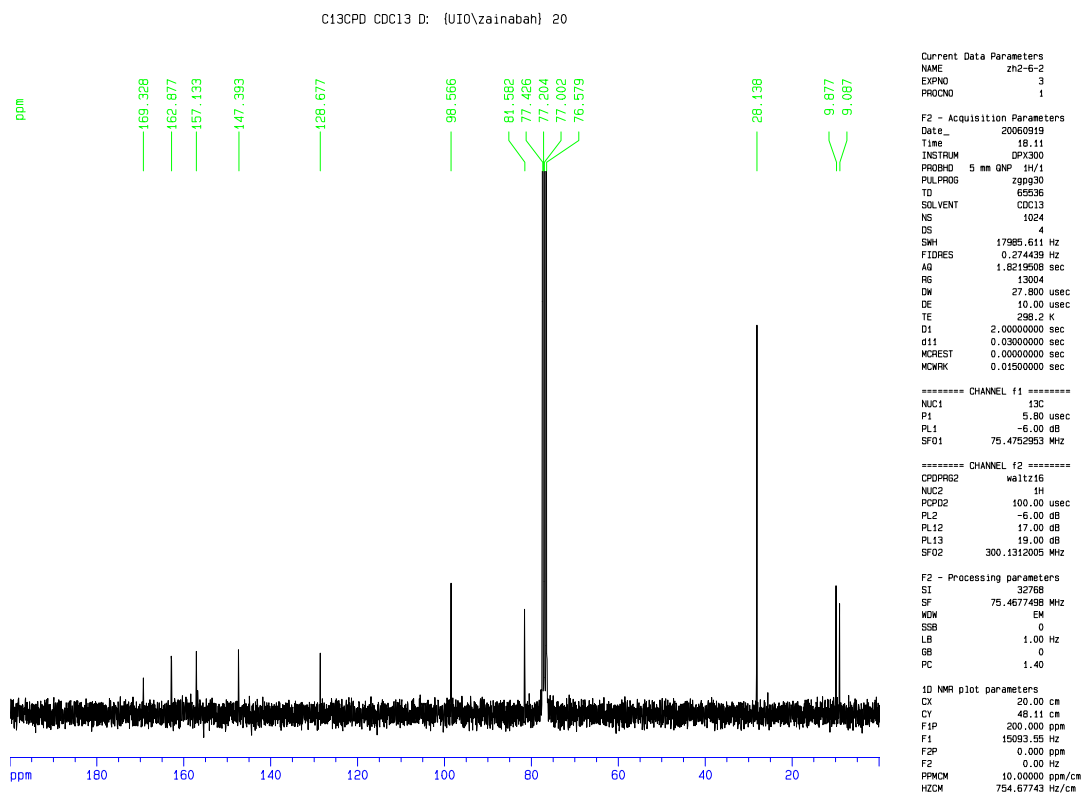
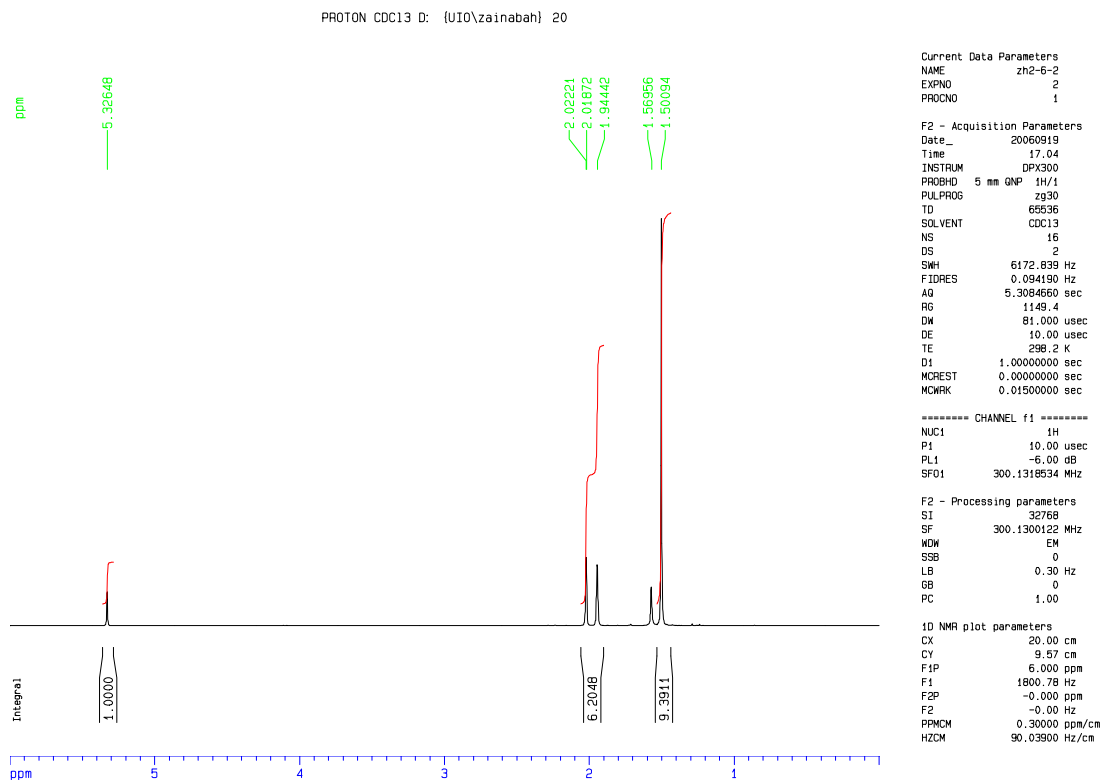
**<sup>1</sup>H-NMR** ( 300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.50 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 1.94 (3H, s, 4-Me) , 2.01 (3H, m, 3-Me), 5.32 (1H, s, =CHCO<sub>2</sub>tBu ).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 9.08 (Me), 9.87 (Me), 28.13 (Me<sub>3</sub>), 81.58 (C-Me<sub>3</sub>), 98.56 (C2'), 128.67 (C4 eller C3), 147.39 (C3 eller C4), 157.13 (C2), 162.87 (CO), 169.32 (CO).

**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 224 (M<sup>+</sup>, 2 %), 169 (80), 151 (100), 150 (35), 124 (18), 69 (31), 57 (43).

**Smeltepunkt:** 80- 82 °C. Litteraturverdi: 80- 81.5 °C.<sup>29</sup>





Figur 6.6  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-tert-butyl 2'-(3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5H)-yliden)acetat (2e).

Analysedata for 3e:

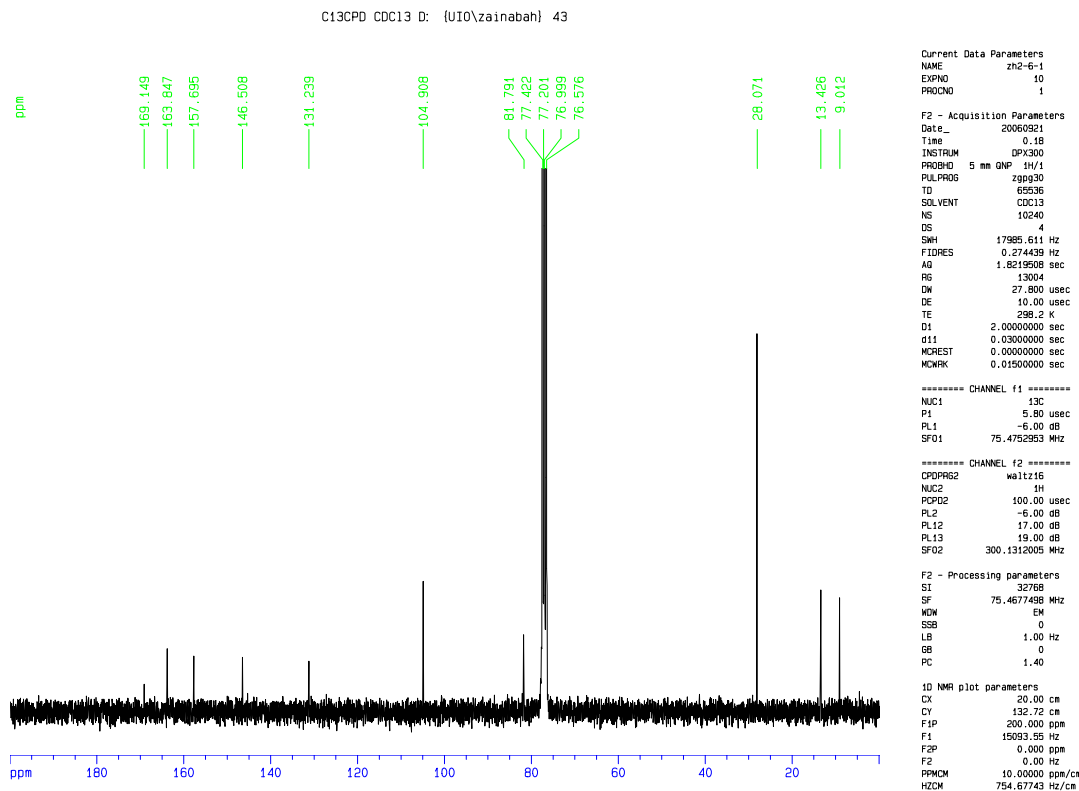
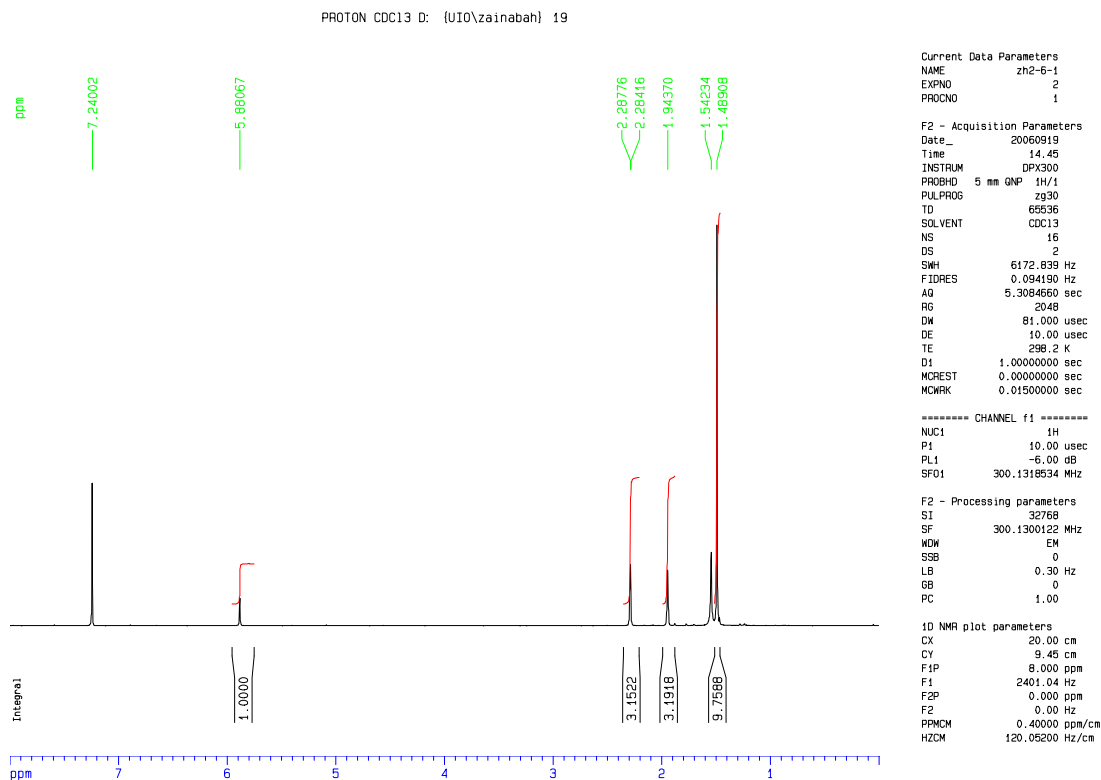
**R<sub>f</sub>** : 0.45 (heksan-etylacetat 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( 300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 1.94 (3H, m, 4-Me), 2.28 (3H, m, 3-Me), 5.88 (1H, s, =CHCO<sub>2</sub>tBu ).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 9.01 (Me), 13.42 (Me), 28.07 (Me<sub>3</sub>), 81.79 (C-Me<sub>3</sub>), 104.90 (C2'), 131.24 (C4 eller C3), 146.50 (C3 eller C4), 157.69 (C2), 163.84 (CO), 169.15 (CO).

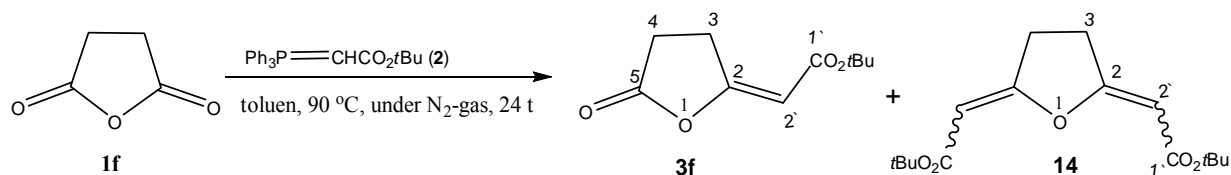
**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 224 (M<sup>+</sup>, 2 %), 169 (81), 151 (100), 150 (51), 124 (15), 69 (34), 57 (61).

**Smeltepunkt:** 39- 40 °C. Litteraturverdi: 40 °C.



Figur 6.7  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3e).

**(*E*)-tert-Butyl 2'-(5-oksodihydrofuran-2(3*H*)-yliden)acetat (**3f**).<sup>17</sup>**



**Utbytte :** (0.71 g, 7 mmol ) av **1f** ga **3f** (1.025 g, 74 %) som hvit fast stoff, og en isomer av uønsket produkt **14** (0.015 g, 1 %) som gul olje.

**Analysedata for 3f:**

**R<sub>f</sub> :** 0.4 (heksan-etylacetat 2:1).

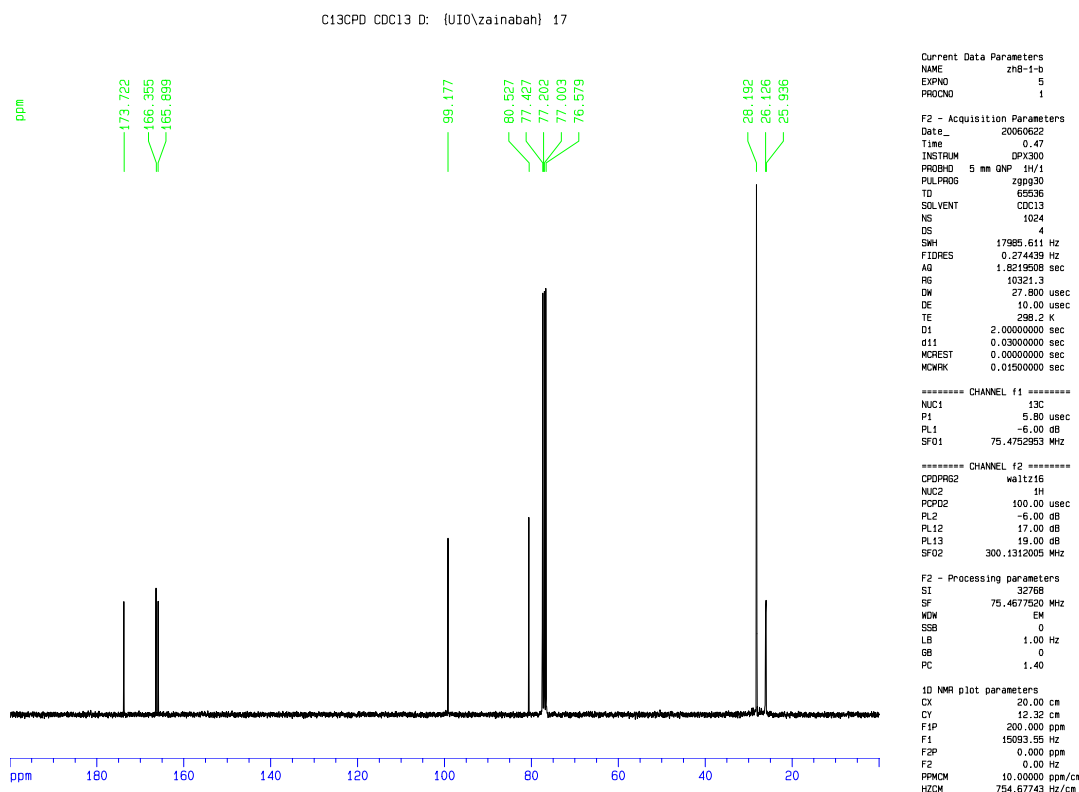
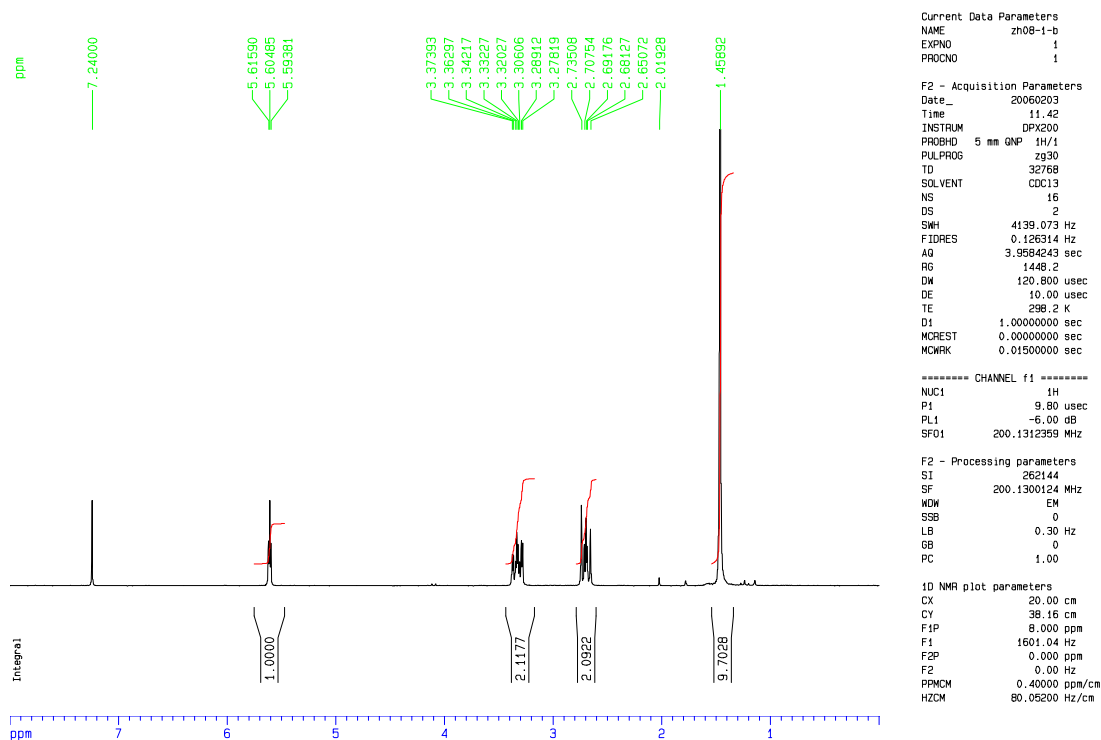
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 2.65-2.73 (2H, m, H4 eller H3), 3.27-3.37 (2H, m, H3 eller H4), 5.60 (1H, t, =CHCO<sub>2</sub>tBu).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 25.93 (C3 eller C4), 26.12 (C4 eller C3), 28.19 (Me<sub>3</sub>), 80.52 (C-Me<sub>3</sub>), 99.17 (C2'), 165.89 (C2 eller CO), 166.35 (CO eller C2), 173.72 (CO).

**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 198 (M<sup>+</sup>, 3 %), 143 (70), 125 (100), 114 (47), 96 (33), 69 (28), 57 (89), 41 (26).

**Smeltepunkt:** 81-83 °C.

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 123



Figur 6.8  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(5-oksodihydrofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3f).

Analysedata for **14**:

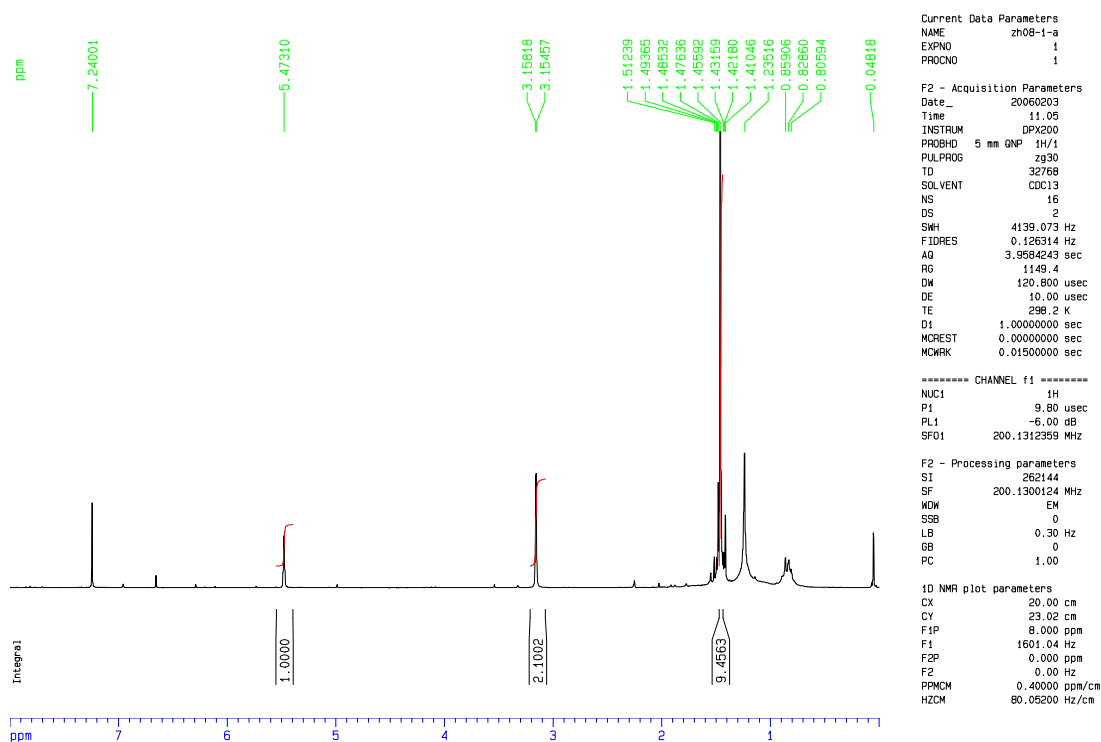
**R<sub>f</sub>** : 0.62 (heksan-etylacetat 2:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 ( 9H, CMe<sub>3</sub>), 3.15 (2H, H<sub>3</sub>), 5.47 (1H, =CHCO<sub>2</sub>*t*Bu).

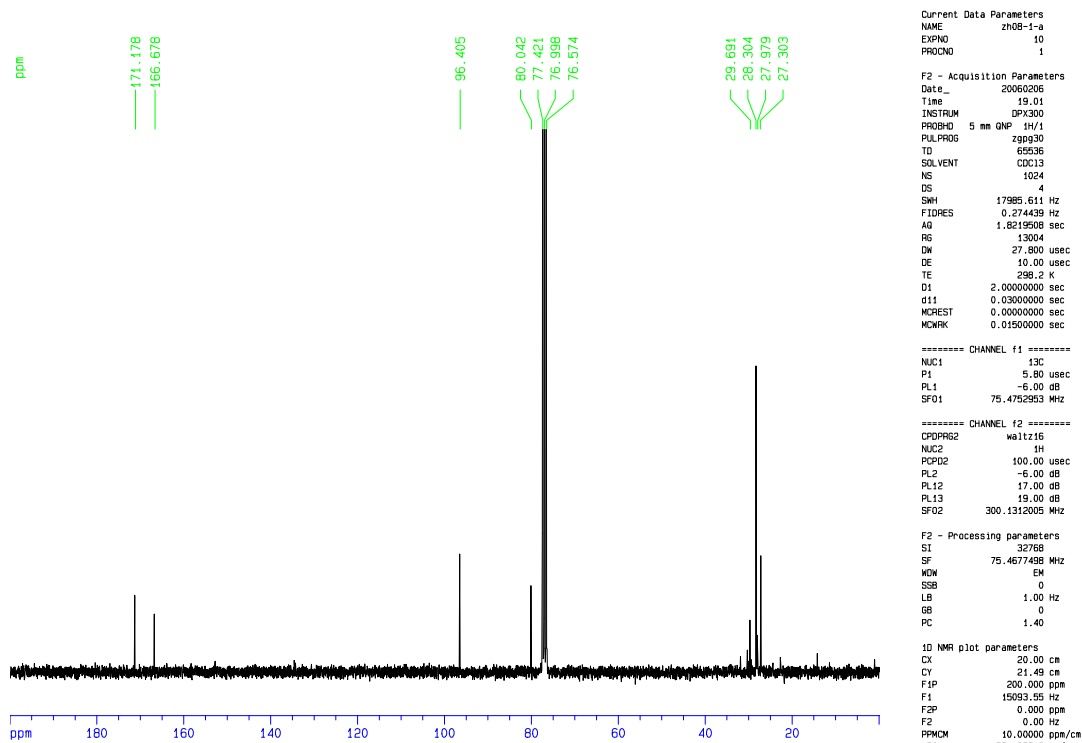
**<sup>13</sup>C- NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 27.30 (C<sub>3</sub>), 28.30 (Me<sub>3</sub>), 80.04 (C-Me<sub>3</sub>), 96.40 (C<sub>2</sub>`), 166.67 (C<sub>2</sub>), 171.17 (CO).

**MS** (EI) m/z (realativ intensitet): 296 (M<sup>+</sup>, 11 %), 223 (42), 184 (100), 167 (42), 121 (13), 57 (44), 41 (23).

**HR-MS** (EI): 296 1614    Beregnet verdi for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>: 196.1623 (3.1 ppm).

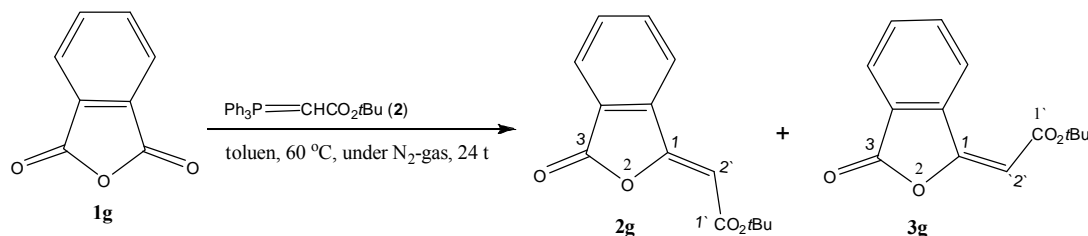


C13CPD CDC13 D: (UI0\zainabah) 23



Figur 6.9  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (14).

**(Z)-tert-Butyl 2'-(3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (2g), og  
(E)-tert-butyl 2'-(3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (3g).**



**Utbytte :** (0.741 g, 5 mmol ) av **1g** ga både **2g** (0.180 g, 15 %) og **3g** (0.900 g, 73 %) som gule faste stoffer.

Analysedata for **2g**:

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (heksan-etylacetat 4:1).

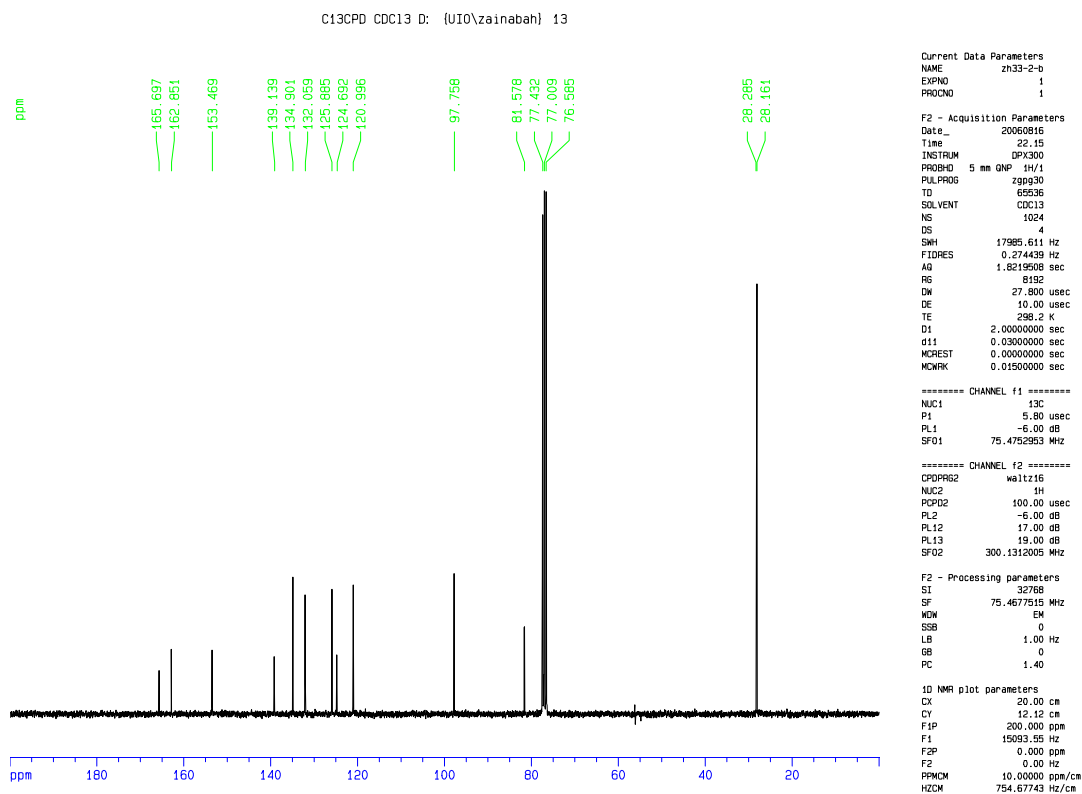
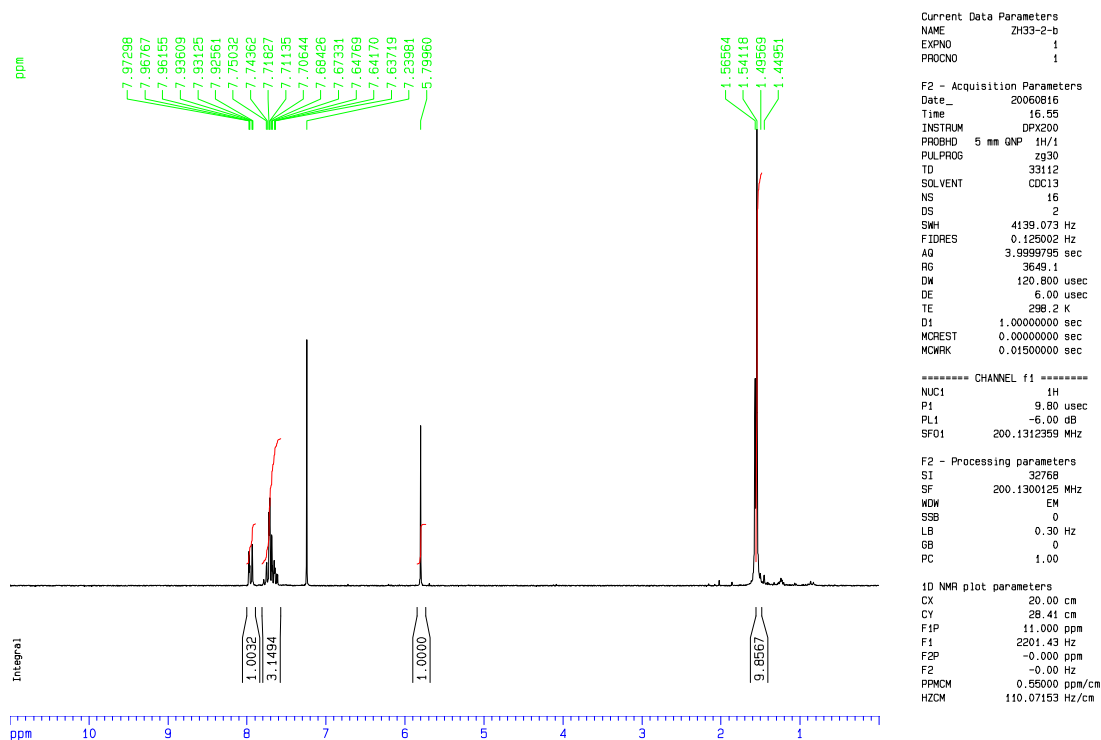
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.54 (9H, s,  $\text{CMe}_3$ ), 5.79 (1H, s,  $=\text{CHCO}_2t\text{Bu}$ ), 7.63-7.97 (4H, m, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.26 ( $\text{Me}_3$ ), 81.57 ( $\text{C-Me}_3$ ), 97.75 ( $\text{C2'}$ ), 120.99 (Ar-CH), 124.69 (Ar-C), 125.88 (Ar-CH), 132.05 (Ar-CH), 134.90 (Ar-CH), 139.13 (Ar-C), 153.46 (C1), 162.85 (CO), 165.69 (CO).

**MS** (EI)  $m/z$  (relative intensitet): 246 ( $\text{M}^+$ , 3 %), 191 (59), 190 (27), 173 (100), 146 (38), 105 (17), 89 (38), 57 (45), 41 (81).

**Smeltepunkt:** 99-101  $^\circ\text{C}$ .





Figur 6.10  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-tert-butyl 2'-(3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (2g).

Analysedata for 3g:

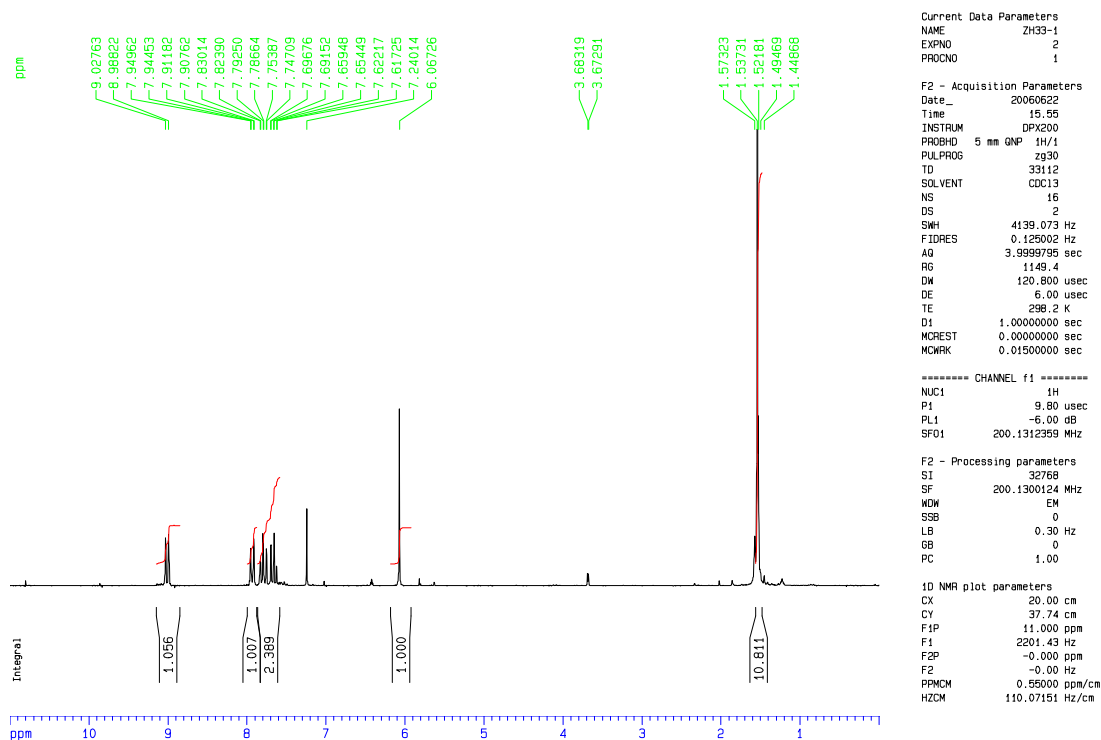
**R<sub>f</sub>** : 0.43 (heksan-etylacetat 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 6.06 (1H, s, =CHCO<sub>2</sub>*t*Bu), 7.61-7.94 (3H, m, Ar-H), 9.02 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar-H).

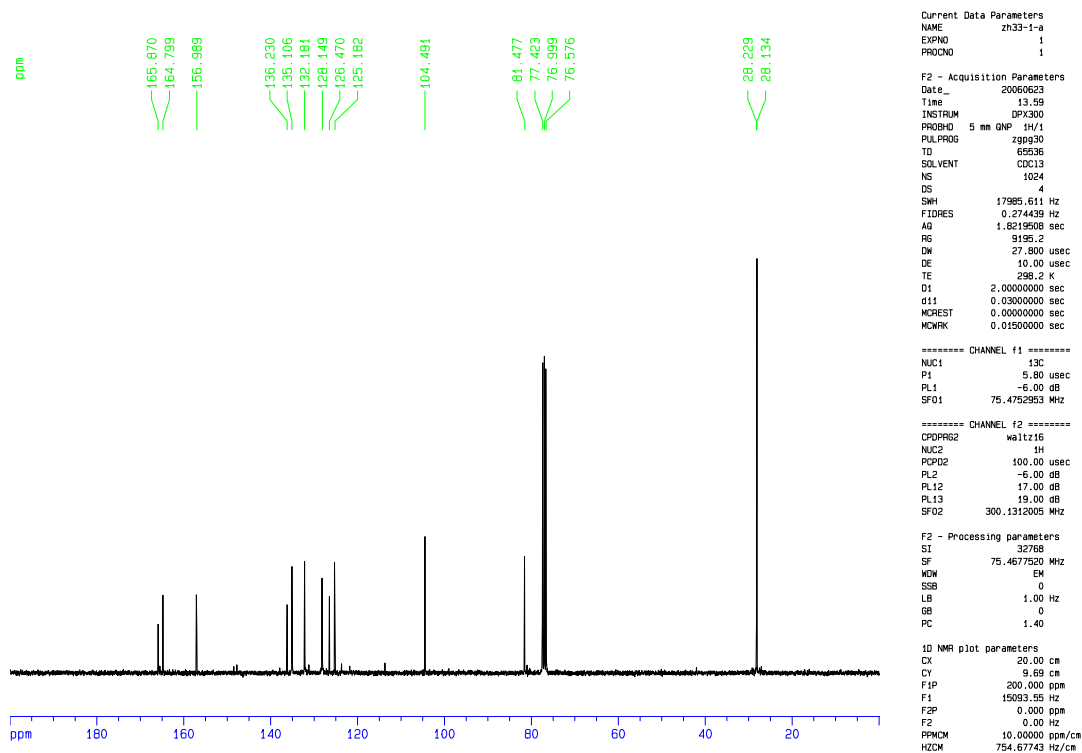
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28.22 (Me<sub>3</sub>), 81.47 (C-Me<sub>3</sub>), 104.49 (C2'), 125.18 (Ar-CH), 126.47 (Ar-C), 128.14 (Ar-CH), 132.18 (Ar-CH), 135.10 (Ar-CH), 136.23 (Ar-C), 156.98 (C1), 164.79 (CO), 165.87 (CO).

**MS** (EI) *m/z* (relative intensitet): 246 (M<sup>+</sup>, 7 %), 191 (75), 190 (36), 173 (100), 146 (55), 105 (20), 89 (44), 57 (50), 41 (21).

**Smeltepunkt:** 78-82 °C.

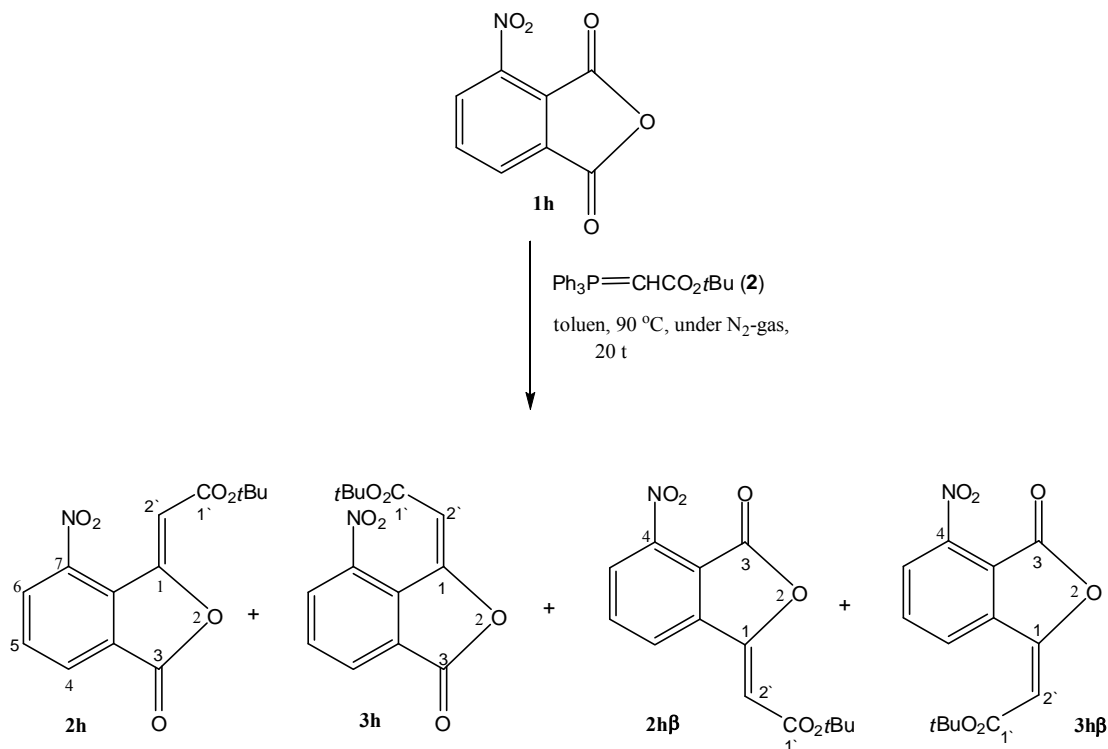


C13CPD CDC13 D: [UI0\zainabah] 21



Figur 6.11  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetat (3g).

**(Z)-tert-Butyl 2'-(7-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (2h), (E)-tert-butyl 2'-(7-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (3h), (Z)-tert-butyl 2'-(4-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (2hβ), og (E)-tert-butyl 2'-(4-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (3hβ).**



**Utbytte :** (0.386 g, 2 mmol ) av **1h** ga **2h** (0.056 g, 10 %) som gult fast stoff, **3h** (0.188 g, 32 %) som gult fast stoff, **2hβ** (0.006 g, 1 %) som brunt fast stoff, og **3hβ** (0.103 g, 18 %) som gult fast stoff.

Eluent med heksan: etylacetat (3:2).

#### Analysedata for 2h:

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 6.28 (1H, s, H2'), 7.81 (1H, t, Ar-H), 8.15-8.25 (2H, m, Ar-H).

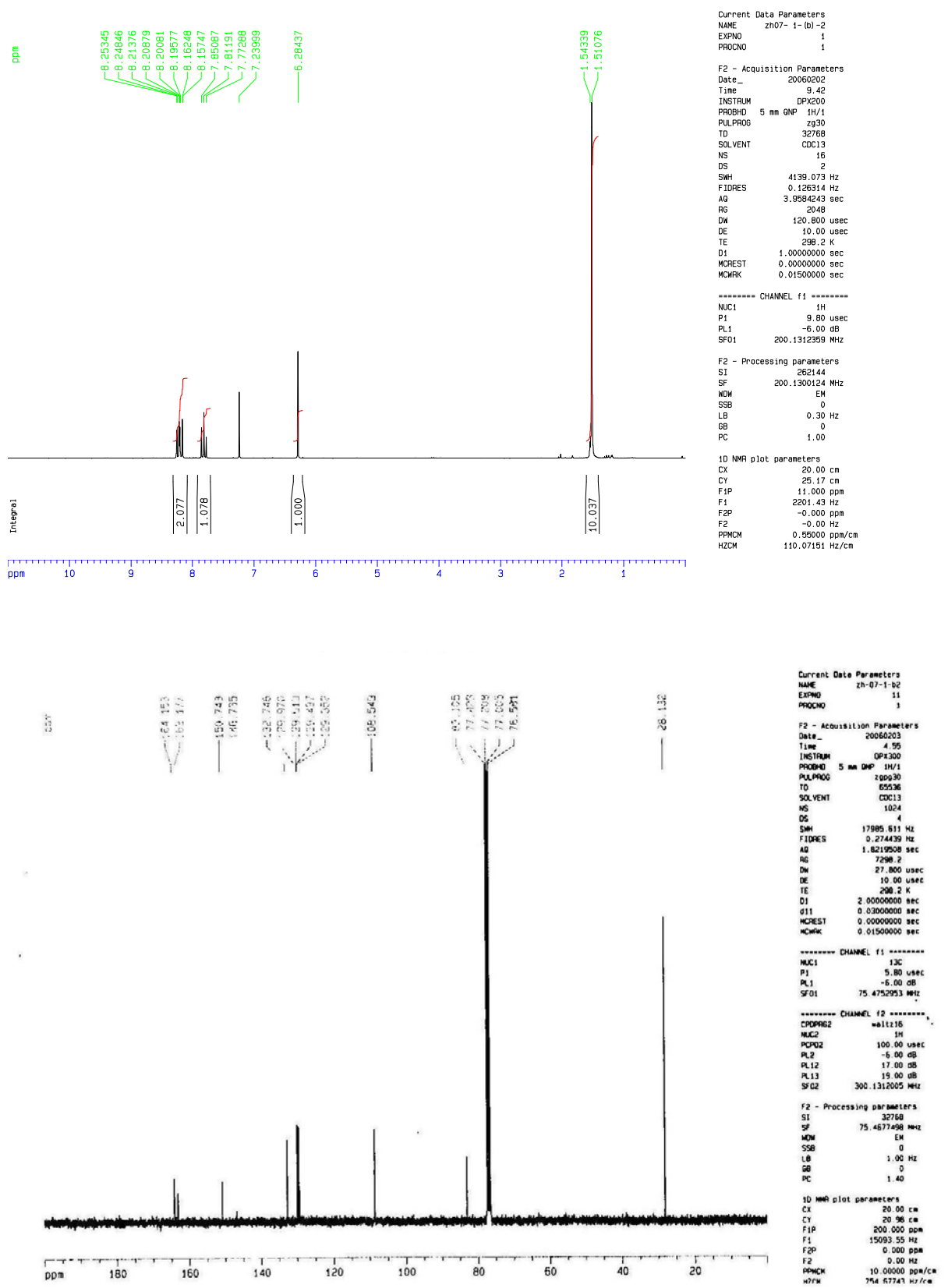
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28.13 (Me<sub>3</sub>), 83.10 (C-Me<sub>3</sub>), 108.54 (C2'), 129.35 (Ar-C), 129.49 (Ar-C), 129.51 (Ar-CH), 129.97 (Ar-CH), 132.74 (Ar-CH), 146.73 (Ar-NO<sub>2</sub>), 150.74 (C1), 163.17 (CO), 164.15 (CO).

**MS** (EI ) m/z (relativ intensitet): 291 (M<sup>+</sup>, 0.2 %), 236 (54), 218 (100), 172 (12), 104 (12), 75 (19), 57 (86), 41 (24).

**MS** (ESI): 314.1 ( M<sup>+</sup>+ Na).

**Smeltepunkt:** 123-125 °C.

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 123



Figur 6.12 <sup>1</sup>H-NMR- og <sup>13</sup>C-NMR-spekter av (Z)-tert-butyl 2'-(7-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3H)-yliden)acetat (2h).

Analysedata for **3h**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 6.55 (1H, s, H<sub>2</sub>`), 7.84 (1H, t, Ar-H), 8.24-8.38 (2H, m, Ar-H).

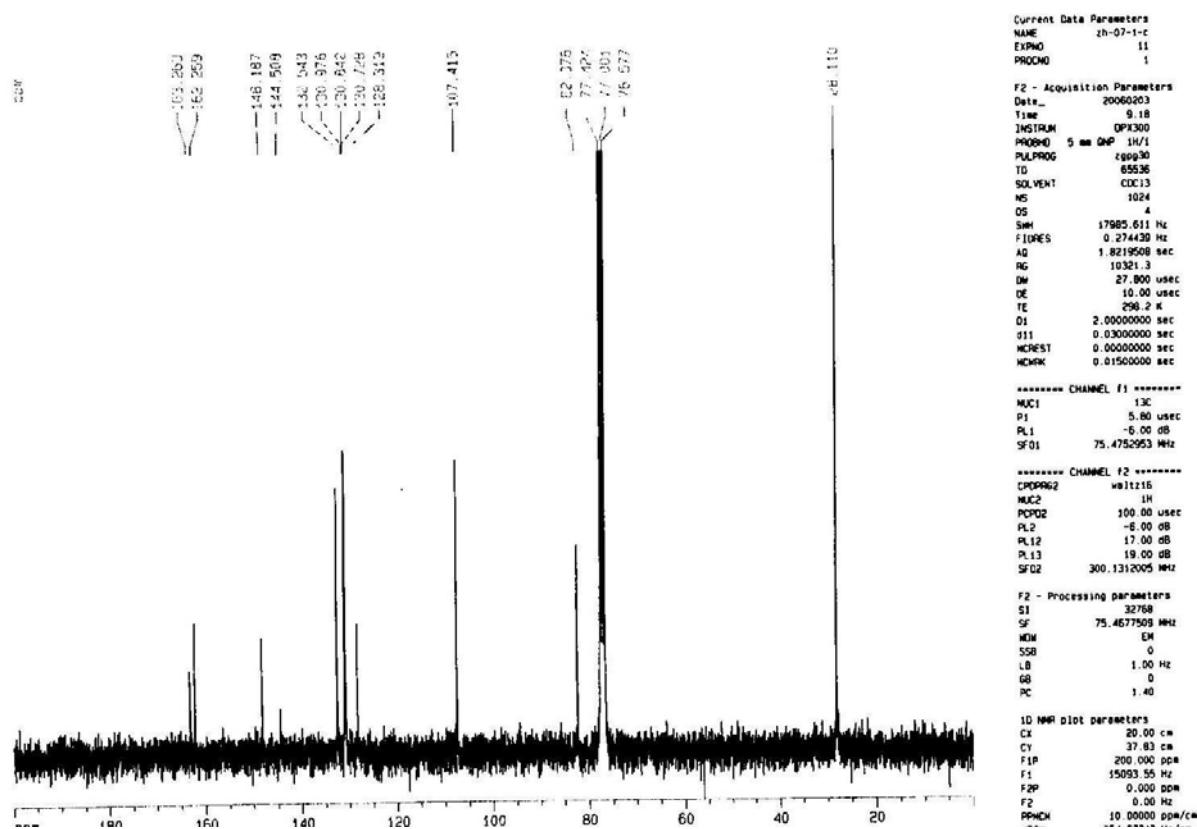
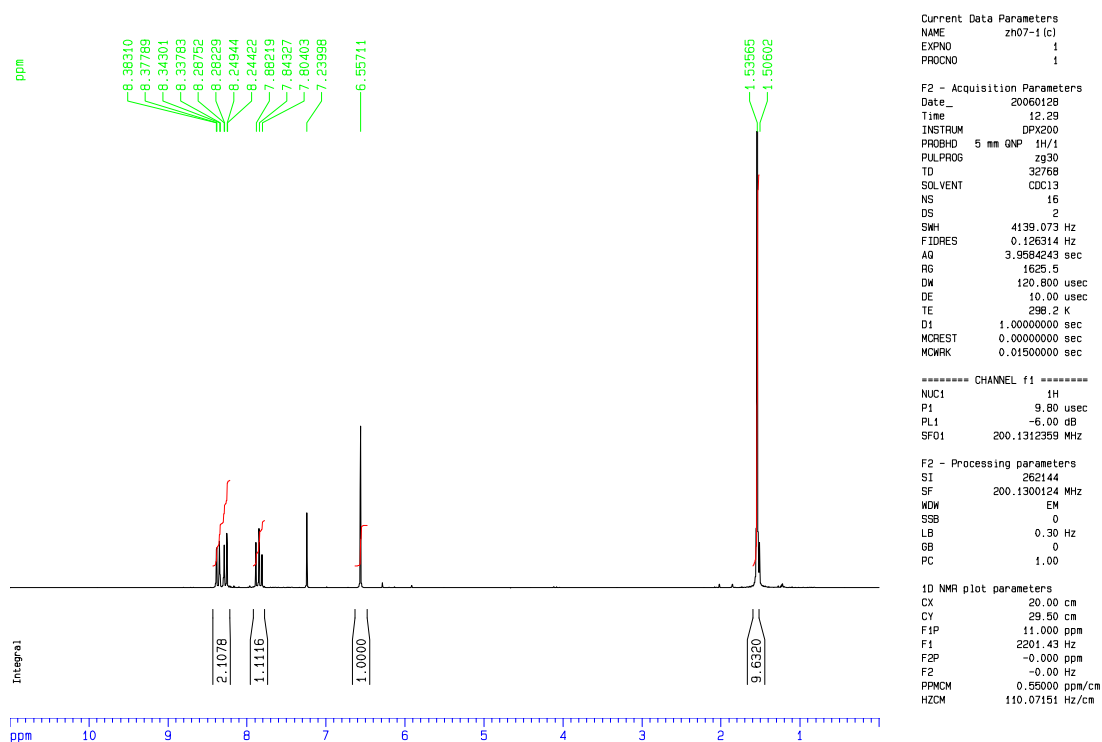
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28.11 (Me<sub>3</sub>), 82.37 (CMe<sub>3</sub>), 107.41 (C2`), 128.31 (Ar-C), 130.72 (Ar-C), 130.84 (Ar-CH), 130.97 (Ar-CH), 132.54 (Ar-CH), 144.50 (Ar-NO<sub>2</sub>), 148.18 (C1), 162.25 (CO), 163.26 (CO).

**MS** (EI ) m/z (relativ intensitet): 291 (M<sup>+</sup>, 0.1 %), 236 (43), 218 (100), 172 (11), 104 (10), 75 (14), 57 (67), 41 (19).

**MS** (ESI ): 314.1 (M<sup>+</sup>+ Na)

**Smeltepunkt:** 176-178 °C.

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 124



Figur 6.13 <sup>1</sup>H-NMR- og <sup>13</sup>C-NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(7-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetat (3h).

Analysedata for **2hß**:

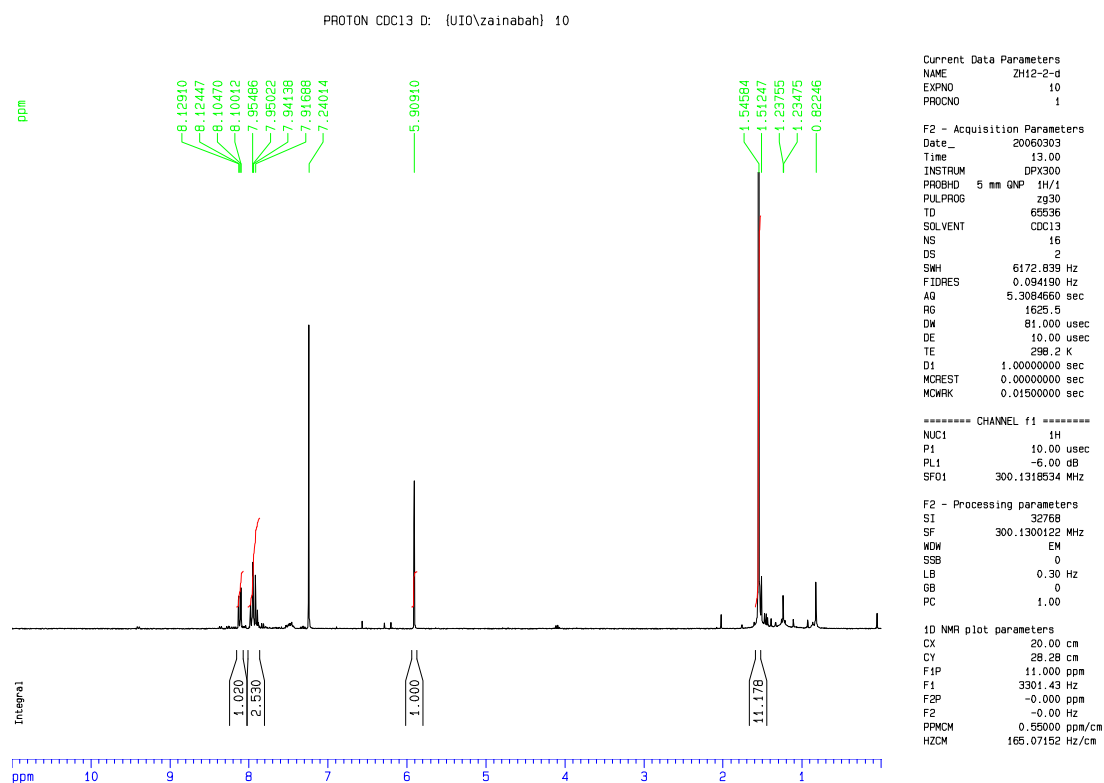
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 5.90 (1H, s, H<sub>2</sub>`), 7.91-8.12 (3H, m, Ar-H).

**MS** (EI ) m/z (relativ intensitet): 291 (M<sup>+</sup>, 0.7 %), 236 (47), 218 (87), 191 (13), 172 (10), 75 (13), 57 (100), 41 (21).

**Smeltepunkt:** 152-154 °C.

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 124





Figur 6.14  $^1\text{H}$ -NMR-spekter av (*Z*)-*tert*-butyl 2'-(4-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)-acetat (2h $\beta$ ).

Analysedata for **3hβ**:

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.54 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 6.19 (1H, s, H2'), 7.90-8.08 (2H, m, Ar-H), 9.37-9.41 (1H, m, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28.09 (Me<sub>3</sub>), 82.34 (C-Me<sub>3</sub>), 106.82 (C2'), 118.60 (Ar-C), 126.82 (Ar-C), 132.28 (Ar-CH), 136.02 (Ar-CH), 138.36 (Ar-CH), 146.40 (Ar-NO<sub>2</sub>), 154.26 (C1), 159.86 (CO), 164.31 (CO).

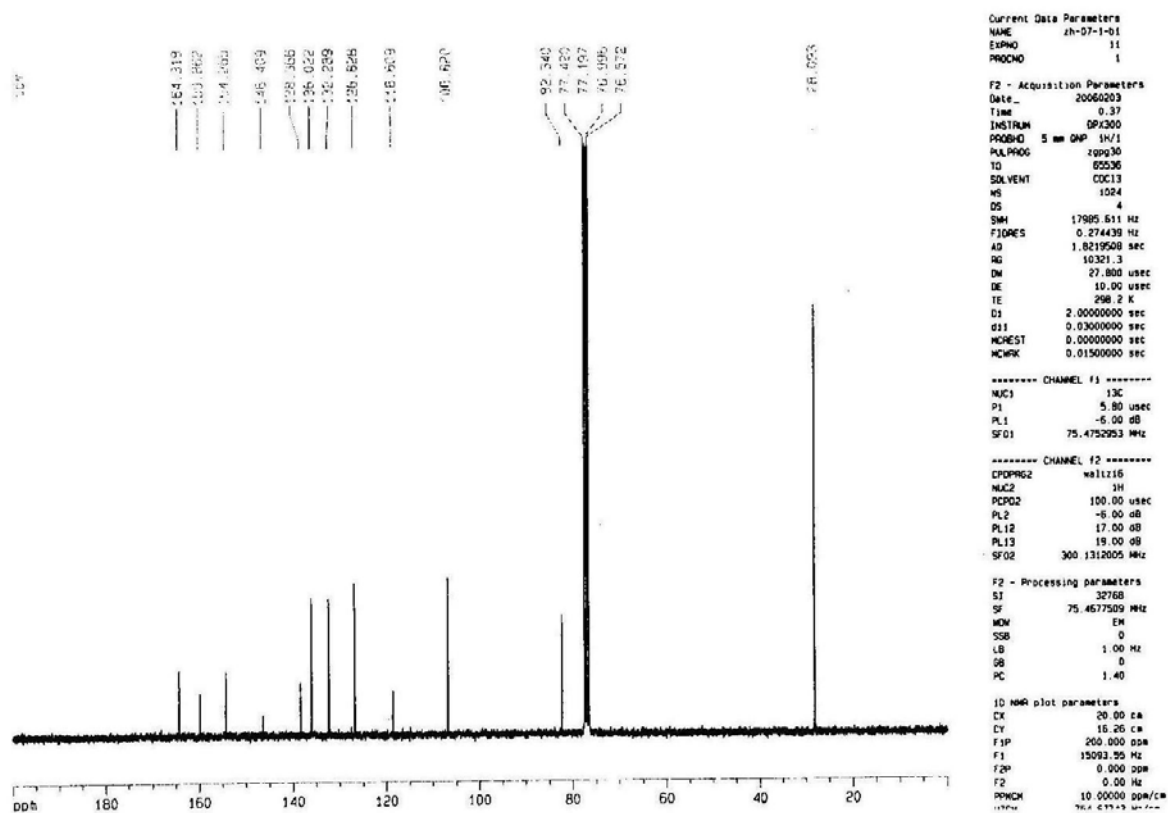
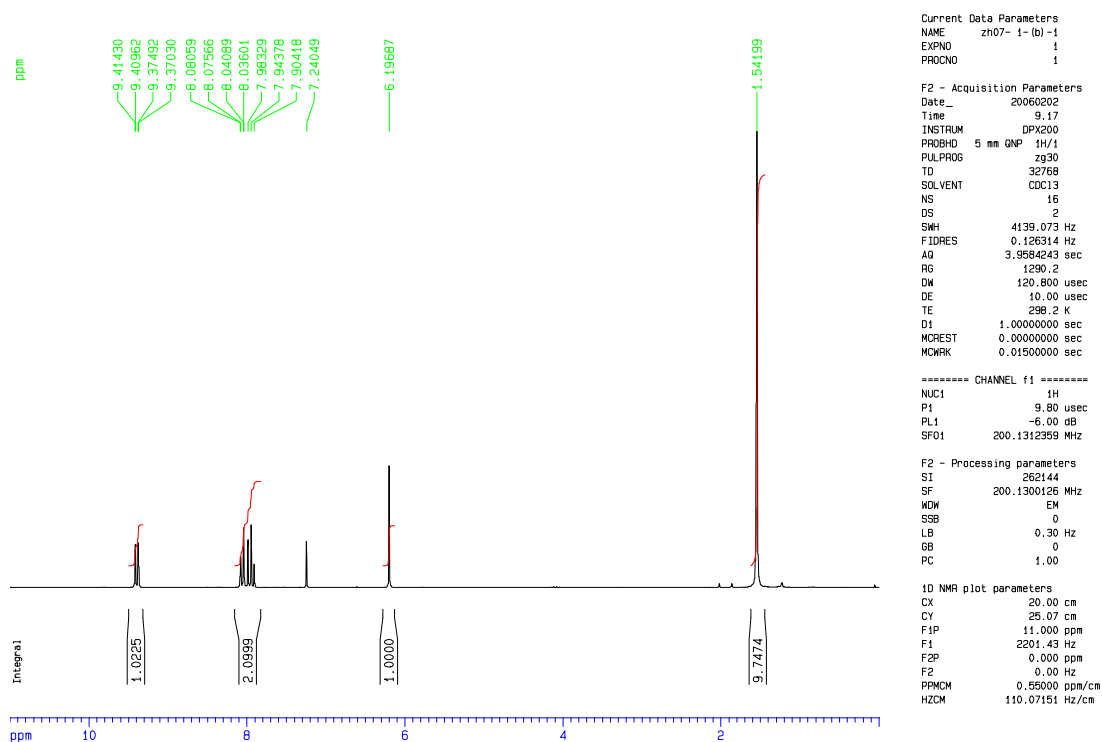
**MS** (EI ) m/z (relative intensitet): 291 (M<sup>+</sup>, 1.3 %), 236 (52), 218 (66), 116 (12), 75 (19), 57 (100), 41 (22).

**MS** (ESI ): 314.1 (M<sup>+</sup>+ Na)

**HR-MS** (ESI ): 314.0630 Beregnet verdi for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>Na: 314.0635 (-1.62 ppm).

**Smeltepunkt:** 103-106 °C.

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 125



Figur 6.15  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetat (3h $\beta$ ).



### 6.3 Syntese av 5-(brommetylen)furan-2(5*H*)oner og 3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-oner.

#### Metode A

Forbindelsene **4**, **5**, **6** og **7** (Skjema 1-3 side 12-13) ble laget fra **3** etter den generelle prosedyren beskrevet nedenfor. Dibromerte esteren **4** og dibromerte syren **5** ble ikke rensset, derfor er kun <sup>1</sup>H-NMR data rapportert (Tabell 2.3 side 27). Det er kun diasteomerne i **4e** (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me) ble separert ved hjelp av flashkromatografi. Utbytte er gitt for **6** og **7** fra **3**.

#### Generell prosedyre

Ylidenesteren **3** (0.5 – 1.3 mmol) ble løst i CDCl<sub>3</sub>. 1 ekv. av Br<sub>2</sub> (2 M i CCl<sub>4</sub>) ble tilsatt, rørt i 40 min- 3 timer (se tabell 2.4 side 29) ved r.t. og deretter dampet inn på rotavapor for å gi dibromerte esteren **4**. Råproduktet ble løst i en blanding av TFA og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL: 1mL), rørt ved r.t. i (2- 20 timer, se tabell 2.4 side 29) og deretter dampet inn på rotavapor. Det ga dibromerte syren **5** som ble løst i DMF (2 mL), og kjølt ned til 0 °C. Trietylamin (1 ekv.) fortynnet med noen dråper av DMF, og ble drypet til løsningen av **5** ved 0 °C. Reaksjonsblandingen rørte i 30 min- 24 t (se tabell 2.4 side 29) ved r.t. før vannet (15 mL) ble tilsatt, og produktet ekstrahert med dietyleter (2 × 10 mL). De samlede organiske faser ble vasket med mettet NaCl-løsning (3 × 10 mL), tørket med MgSO<sub>4</sub>, filtrert og dampet inn på rotavapor. Råproduktet (*E/Z*-blanding) ble separert ved hjelp av flashkromatografi.

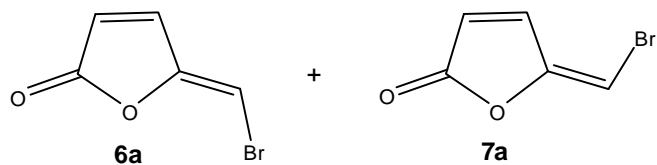
## Metode B

Forbindelsene **6**, **7** og **8** (Skjema 1 og 3 side 12-13) ble laget fra **3** etter den generelle prosedyren beskrevet nedenfor.  $\alpha,\beta$ -Umettet esteren **8** ble ikke rensset, derfor er kun  $^1\text{H-NMR}$  data rapportert. Utbytte er gitt for **6** og **7** fra **3**.

### Generell prosedyre

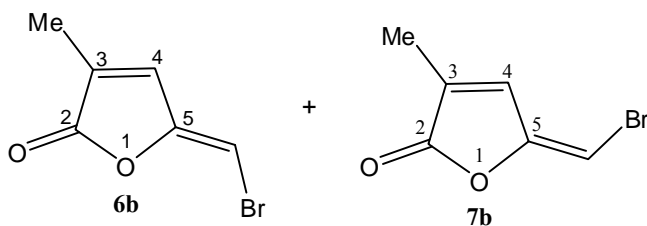
Ylidenesteren **3** (0.4 - 0.9 mmol) ble løst i en blanding av TFA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1mL: 1mL). Løsningen ble rørt ved r.t. i 2- 24 timer (se Skjema 2.12 side 31 og 2.13 side 32) og deretter dampet inn på rotavapor for å gi ylidensyre **8**. Råproduktet ble løst i  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , avkjølt til 0 °C. 1-2 ekv. av tørr  $\text{Br}^+$  ( $\text{coll})_2\text{PF}_6^-$  ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 2 timer ved r.t. før dietyleter ( $2 \times 10$  mL) ble tilsatt. Løsningen ble vasket med vann, og deretter med 3M HCl ( $2 \times 6$  mL). Samlede organiske faser ble tørket med  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og dampet inn. Råproduktet (*E/Z*-blanding) ble separert ved hjelp av flashkromatografi (heksan: etylacetat).

**(Z)-5-(Brommetylen)furan-2(5H)-on (6a)<sup>45</sup>, og  
(E)-5-(brommetylen)furan-2(5H)-on (7a)<sup>45</sup>.**



**Utbytte- metode A:** ( 0.262 g, 1.3 mmol ) av **3a** ga både **6a** ( 0.097 g, 42 %) som hvitt fast stoff, og **7a** ( 0.005 g, 2 %).

**(Z)-5-(Brommetylen)-3-metylfuran-2(5H)-on (6b), og  
(E)-5-(brommetylen)-3-metylfuran-2(5H)-on (7b).**



**Utbytte- metode A:** (0.100 g, 0.5 mmol ) av **3b** ga både **6b** (0.043 g, 46 %) som hvitt fast stoff, og **7b** (0.007 g, 7 %) som svakt gult fast stoff.

**Utbytte- metode B:** (0.100 g, 0.5 mmol ) av **3b** ga både **6b** (0.002 g, 2 %), og **7b** (0.024 g, 26 %) Ved bruk (1 ekv.) av  $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ , og **6b** (0.006 g, 6 %), og **7b** (0.030 g, 32 %) Ved bruk (1.5 ekv.) av  $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$

**Analysedata for 6b:**

**R<sub>f</sub>** : 0.13 (heksan-etylacetat 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (3H, Me), 5.91 (1H, s, CHBr), 7.03 (1H, m, H4).

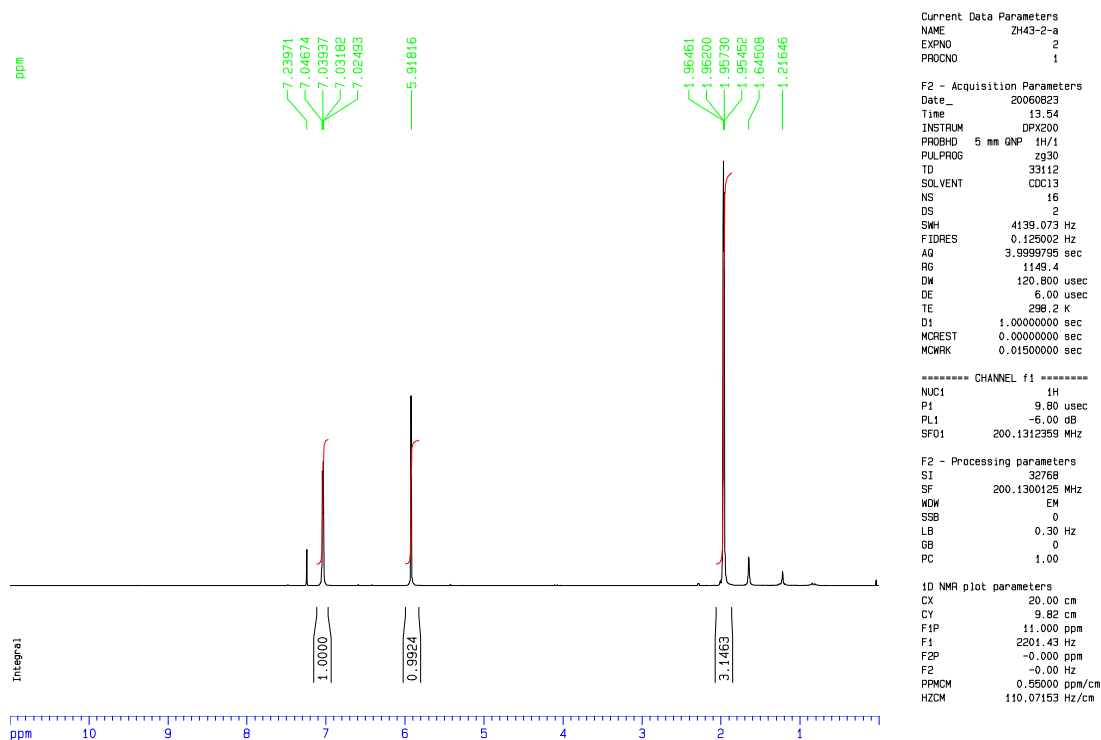
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 10.75 (Me), 89.57 (C-Br), 131.24 (C3), 135.81 (C4), 151.18 (C5), 169.52 (CO).

**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 188 (M<sup>+</sup>, 100 %), 190 (M<sup>+</sup>+ 2, 99), 162 (16), 160 (16), 122 (55), 120 (57), 53 (76), 39 (39).

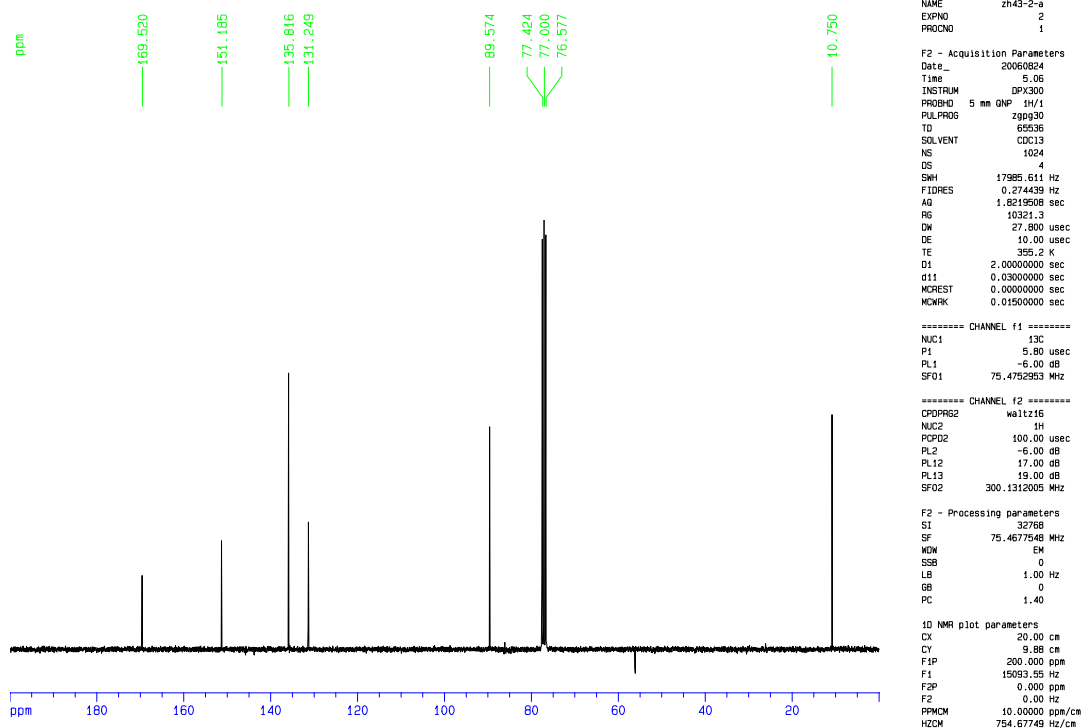
**HR-MS** (EI): 187.9469    Beregnet verdi for C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br: 187.9472 (2.0 ppm).

**Smeltepunkt:** 91-94 °C.





C13CPD CDC13 D: (UIO\zainabah) 46



Figur 6.16  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-5-(brommetylen)-3-metylfuran-2(5H)-on (6b).

Analysedata for 7b:

**R<sub>f</sub>** : 0.30 (heksan-etylacetat 6:1).

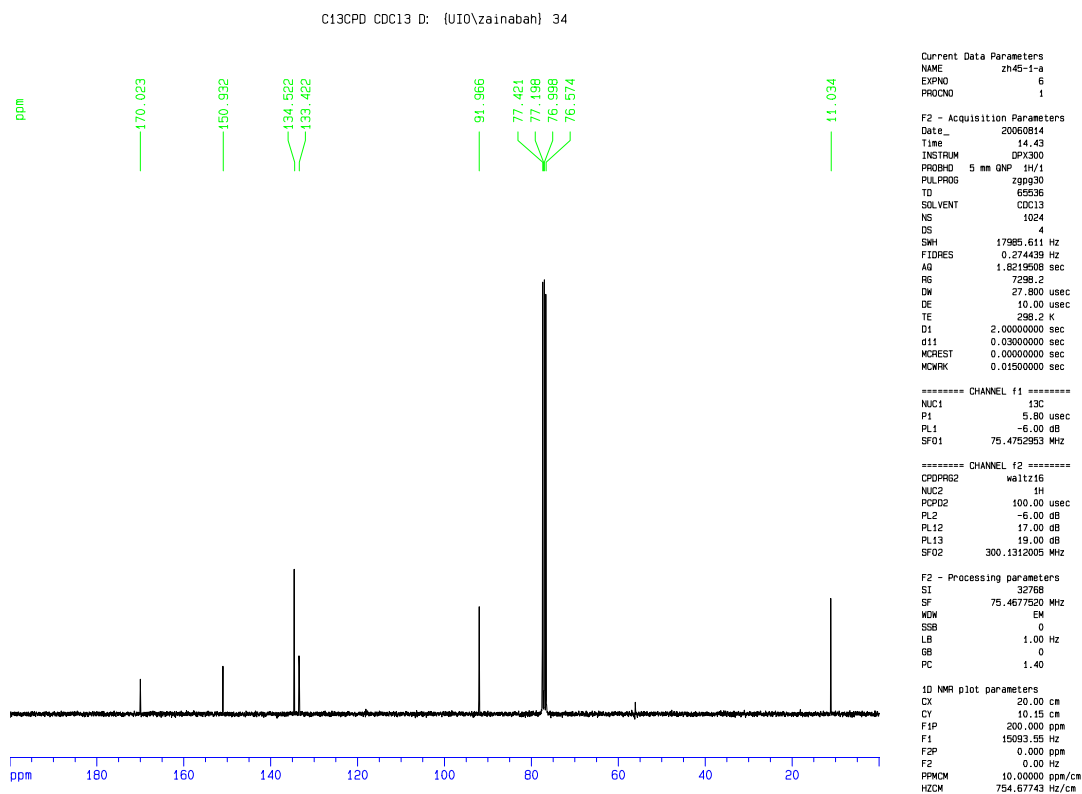
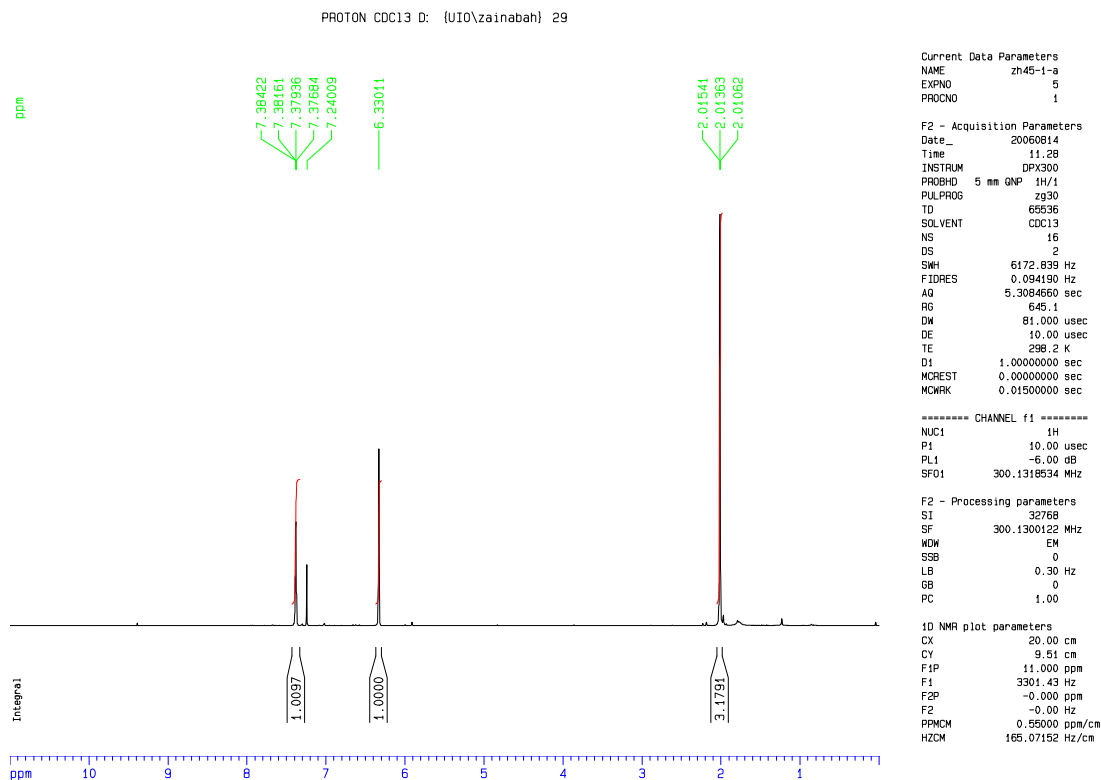
**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.01 (3H, Me), 6.33 (1H, s, CHBr), 7.37 (1H, m, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 11.03 (Me), 91.96 (C-Br), 133.42 (C3), 134.52 (C4), 150.93 (C5), 170.02 (CO).

**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 188 (M<sup>+</sup>, 64 %), 190 (M<sup>+</sup>+ 2, 63), 125 (65), 122 (40), 120 (42), 97 (42), 68 (49), 53 (58), 39 (100).

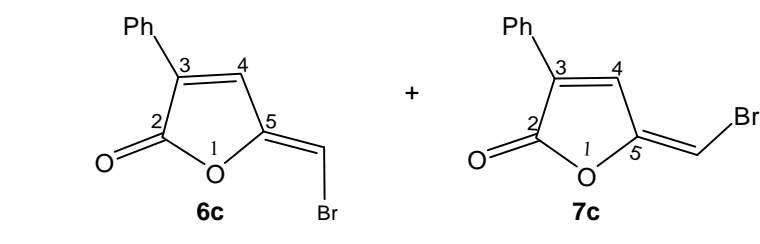
**HR-MS** (EI): 187.9467    Beregnet verdi for C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br: 187.9472 (2.8 ppm).

**Smeltepunkt**: 52-56 °C.



Figur 6.17  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-5-(brommetylen)-3-metylfuran-2(5*H*)-on (7b).

**(Z)-5-(Brommetylen)-3-fenylfuran-2(5H)-on (6c), og  
(E)-5-(brommetylen)-3-fenylfuran-2(5H)-on (7c).**



**Utbytte- metode A:** (0.200 g, 0.8 mmol ) av **3c** ga (0.086 g, 45 %) av **6c** som hvitt fast stoff, og (0.011 g, 6 %) av **7c** som gult fast stoff.

**Utbytte- metode B:** (0.100 g, 0.4 mmol ) av **3c** ga både **6c** (0.004 g, 4 %), og **7c** (0.050 g, 50 %) ved bruk av 2 ekv. av tørr  $\text{Br}^+$  (coll) $_2\text{PF}_6^-$ .

**Analysedata for 6c:**

**R<sub>f</sub>** : 0.32 (heksan-etylacetat 3:1).

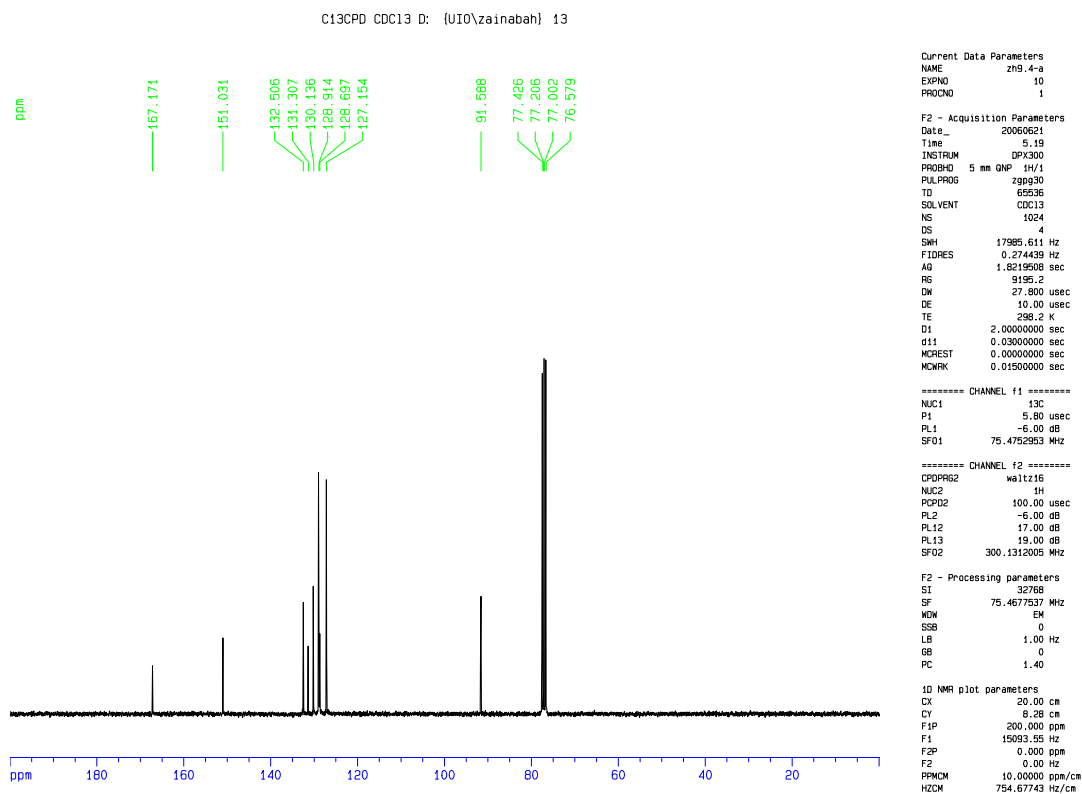
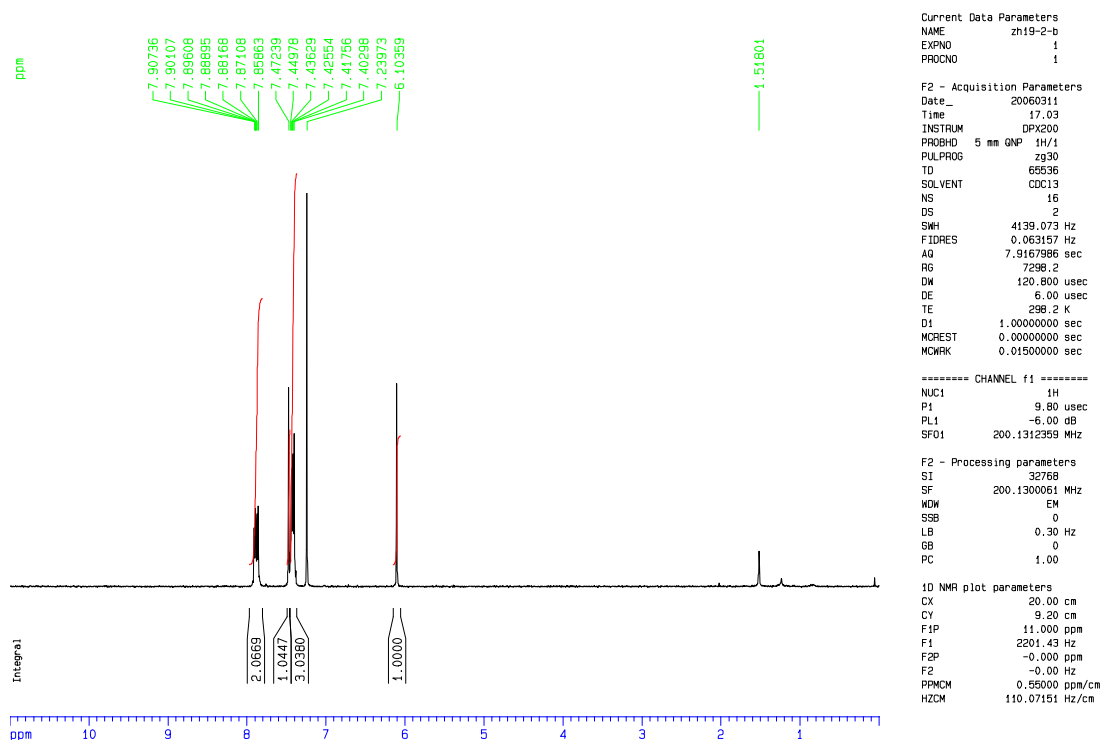
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.10 (1H, s, =CHBr), 7.40-7.44 (3H, m, Ar-H), 7.47 (1H, s, H4), 7.85-7.90 (2H, m, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  91.58 (C-Br), 127.15 (Ar-CH), 128.69 (Ar-C eller C3), 128.91 (Ar-CH), 130.13 (Ar-CH eller C4), 131.30 (C3 eller Ar-C), 132.50 (C4 eller Ar-CH), 151.03 (C5), 167.17 (CO).

**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 250 ( $\text{M}^+$ , 69 %), 252 ( $\text{M}^+ + 2$ , 68), 172 (14), 171 (100), 116 (10), 115 (93), 102 (100), 76 (17).

**HR-MS** (EI): 249.9623    Beregnet verdi for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Br: 249.9629 (2.3 ppm).

**Smeltepunkt:** 123-125 °C.



Figur 6.18  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-5-(brommetylen)-3-fenylfuran-2(5H)-on (6c).

Analysedata for 7c:

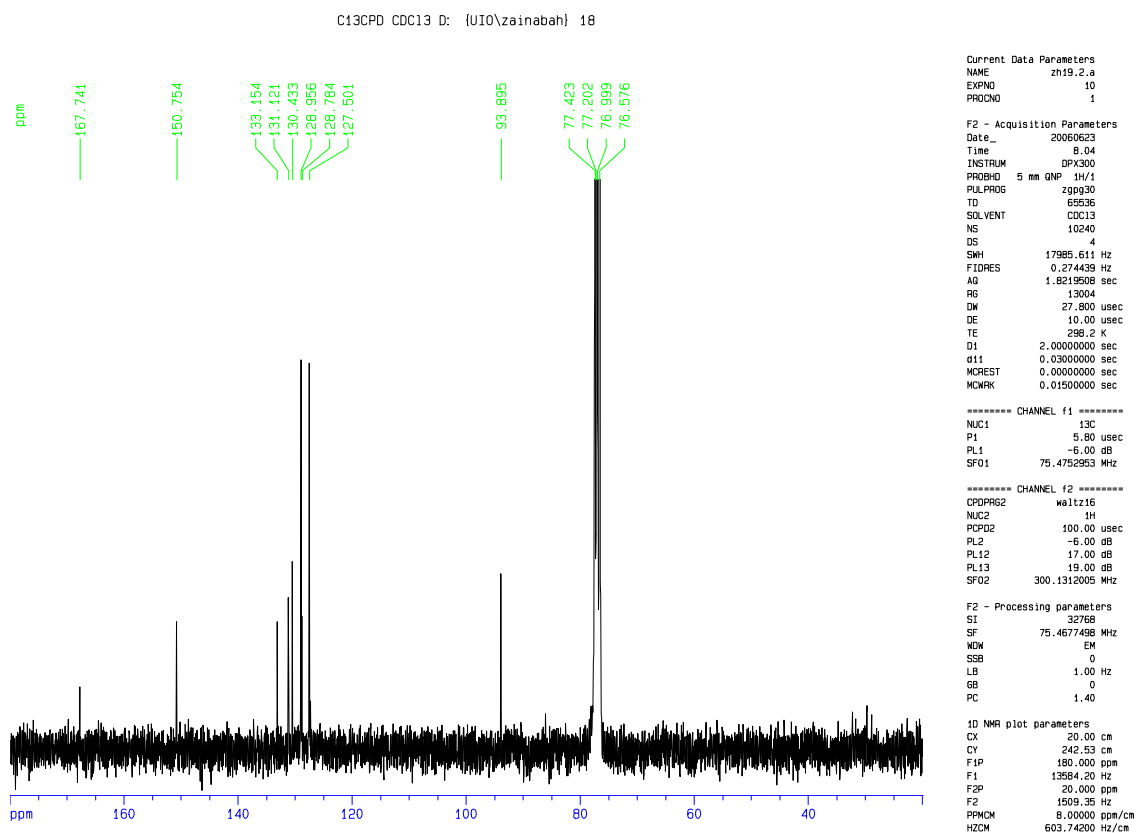
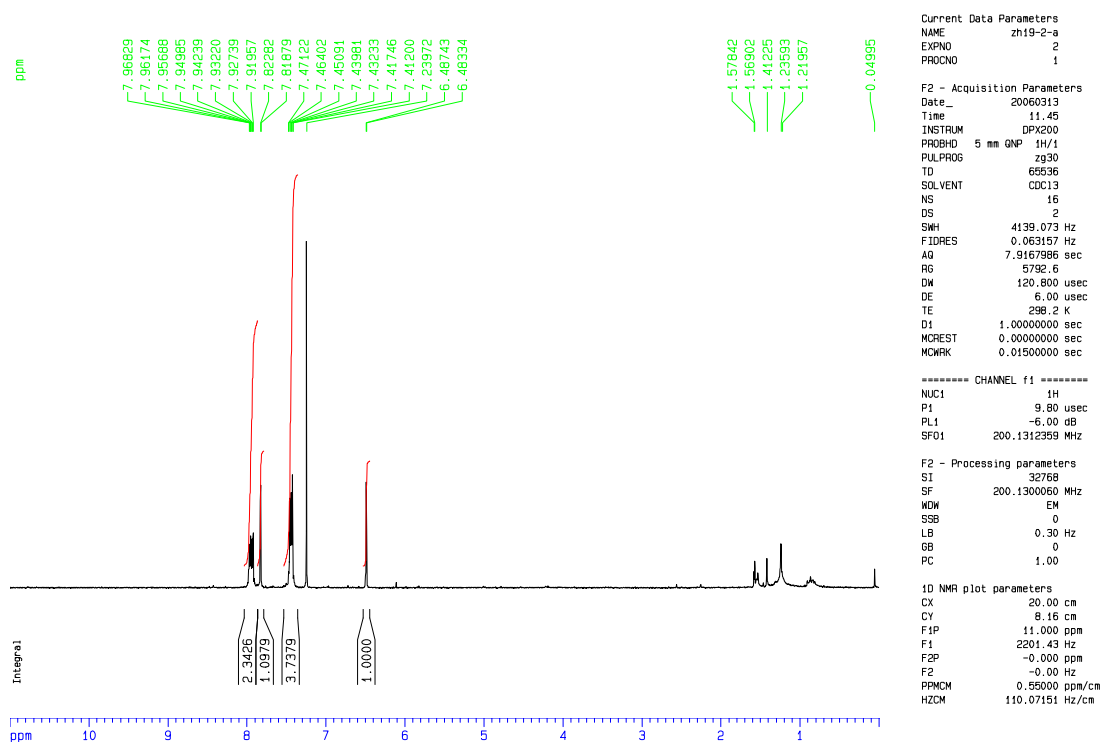
**R<sub>f</sub>** : 0.48 (heksan-etylacetat 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.48 (1H, s, =CHBr), 7.41-7.47 (3H, m, Ph), 7.82 (1H, s, H4), 7.91-7.96 (2H, m, Ph).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 93.89 (C-Br), 127.50 (Ar-CH), 128.78 (Ar-C eller C3), 128.95 (Ar-CH), 130.43 (Ar-CH eller C4), 131.12 (Ar-CH eller C4), 133.15 (Ar-C eller C3), 150.75 (C5), 167.74 (CO).

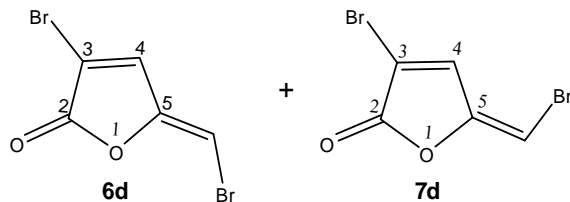
**MS** (EI) m/z (relativ intensitet): 250 (M<sup>+</sup>, 60 %), 252 (M<sup>+</sup>+ 2, 59), 171 (100), 115 (74), 102 (88), 76 (13), 57 (20).

**HR-MS** (EI): 249.9626    Beregnet verdi for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Br: 249.9629 (1.2 ppm).



Figur 6.19  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-5-(brommetylen)-3-fenylfuran-2(5*H*)-on (7c).

**(Z)-5-(Brommetylen)-3-bromfuran-2(5H)-on (6d)<sup>12</sup>, og  
(E)-5-(brommetylen)-3-bromfuran-2(5H)-on (7d).**



**Utbytte- metode A:** (0.150 g, 0.54 mmol ) av **3d** ga både **6d** (0.066 g, 48 %) som hvitt fast stoff, og **7d** (0.001 g, 1 %).

**Utbytte- metode B:** (0.150 g, 0.54 mmol ) av **3d** ga både **7d** (0.008 g, 6 %), og **6d** (0.005 g, 4 %) ved bruk av 2 ekv. av  $\text{Br}^+(\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ , reaksjonstid var 24 timer.

Syntesen ble gjentatt, men tilsetning av bromsalt var ved  $-78^\circ\text{C}$  og reaksjonsblanding ble rørt i 3 timer ved  $-78^\circ$ . TLC viste at det ikke ble dannet noe produkt, så ble reaksjonsblandingen rørt i 2 timer ved  $40^\circ\text{C}$ . Det ga **6d** (0.008 g, 6 %), og **7d** (0.001 g, 1 %).

**Analysedata for 6d:**

**R<sub>f</sub>** : 0.15 (heksan-etylacetat 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.19 (1H, s, =CHBr), 7.49 (1H, s, H4).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  93.27 (C-Br), 114.42 (C3), 139.42 (C4), 150.80 (C5), 164.01 (CO).

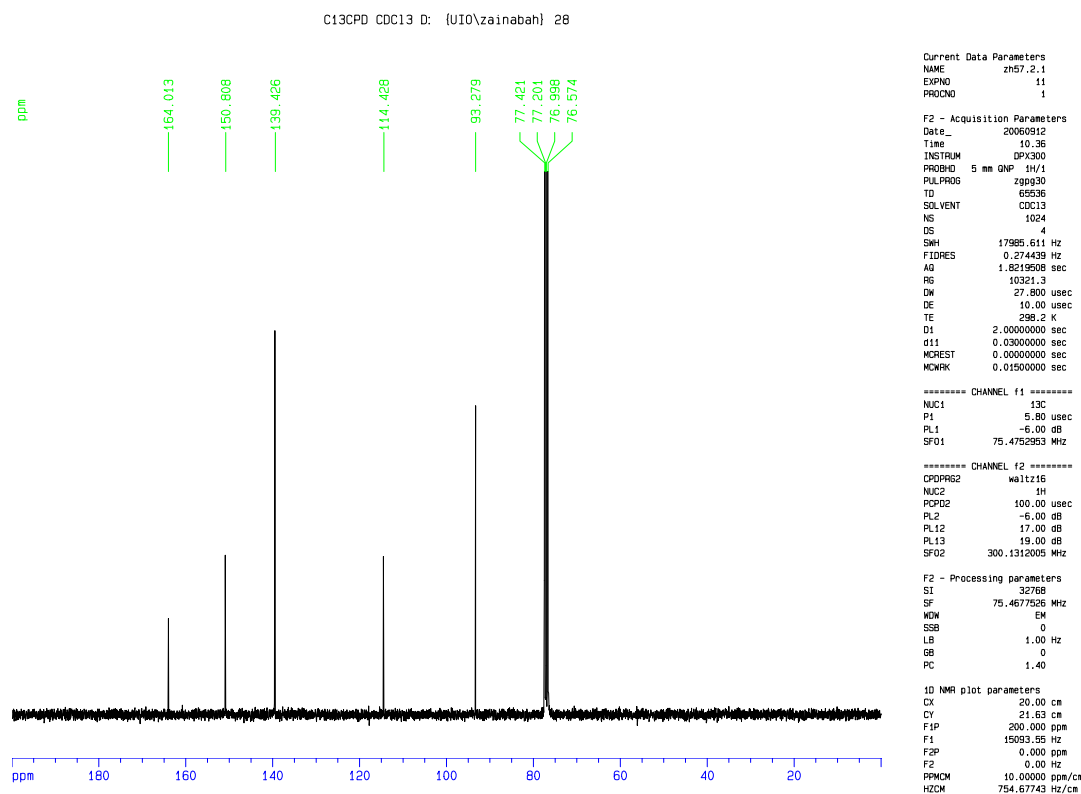
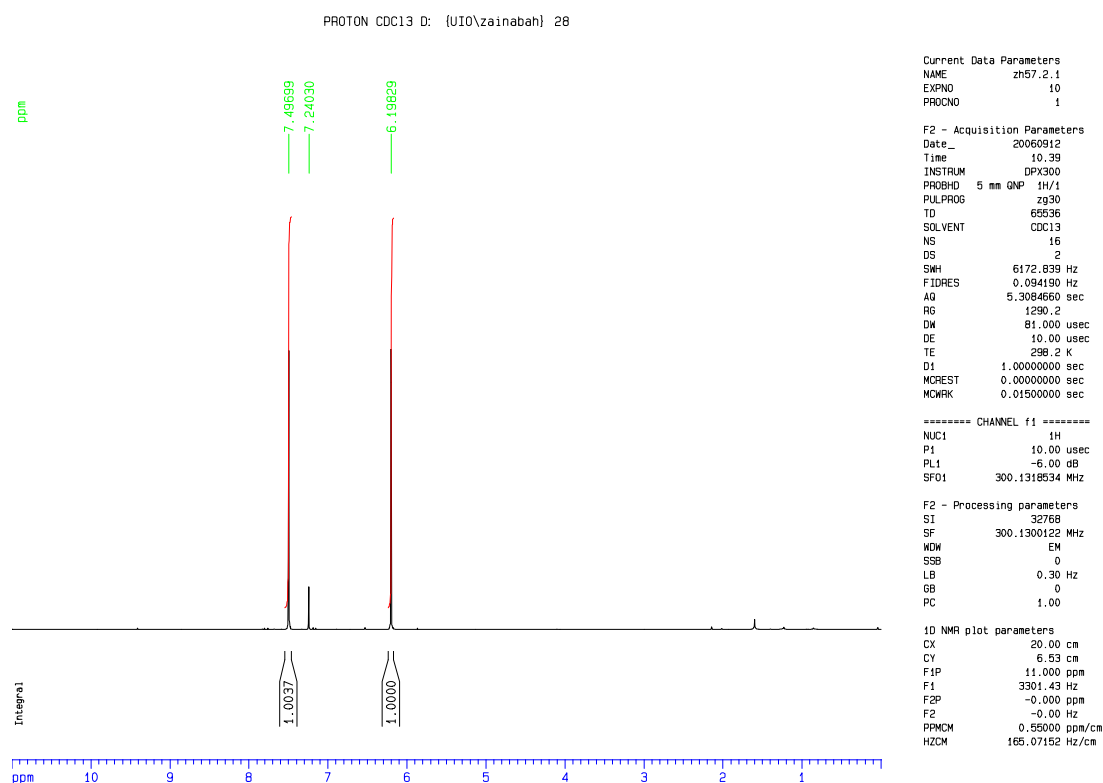
**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 252 ( $\text{M}^+$ , 52 %), 254 ( $\text{M}^+ + 2$ , 100), 256 ( $\text{M}^+ + 4$ , 49), 228 (8), 226 (16), 224 (8), 147(15), 145 (16), 53 (37).

**HR-MS** (EI): 251.8422    Beregnet verdi for  $\text{C}_5\text{H}_2\text{O}_2\text{Br}_2$  : 251.8421 (-0.2 ppm).

**Smeltepunkt:** 73 - 76  $^\circ\text{C}$ .

NOESY spektret av forbindelsen er vist på side 125





Figur 6.20  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-5-(brommetylen)-3-bromfuran-2(5H)-on (6d).

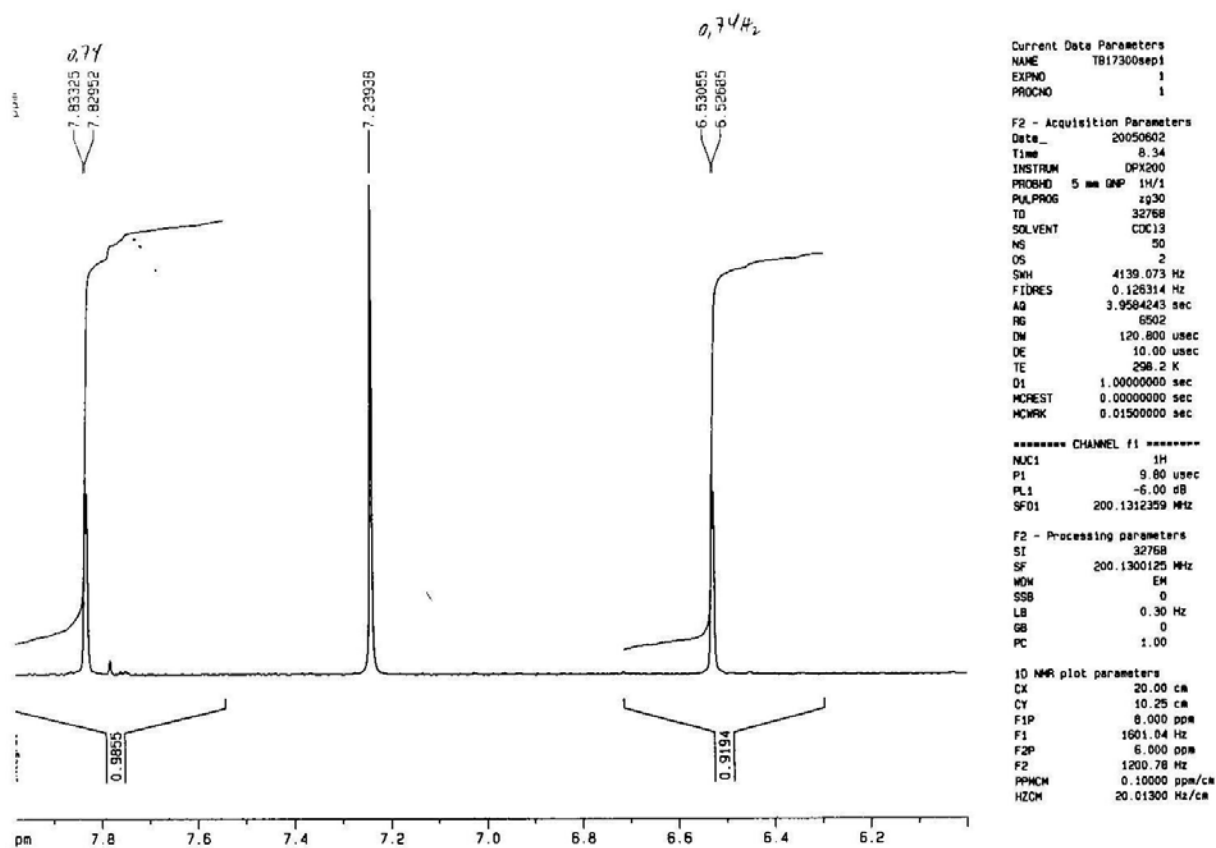
Analysedata for 7d:

**R<sub>f</sub>** : 0.23 (heksan-etylacetat 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.53 (1H, s, =CHBr), 7.83 (1H, s, H4).

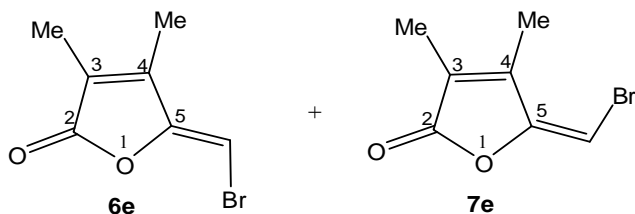
**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 256 (M<sup>+</sup>+ 4, 49), 254 (M<sup>+</sup>+ 2, 100), 252 (M<sup>+</sup>, 52), 228 (9), 226 (19), 224 (10), 175 (11), 173 (11), 149 (15), 147(15), 145 (15), 122 (18), 120 (19), 119 (17), 117 (17).

**Smeltepunkt:** 52 - 55 °C.



Figur 6.21  $^1\text{H}$ -NMR-spekter av (*E*)-5-(brommetylen)-3-bromfuran-2(5*H*)-on (7d).

**(Z)-5-(Brommetylen)-3,4-dimetylfuran-2(5H)-on (6e), og  
(E)-5-(brometylen)-3,4-dimetylfuran-2(5H)-on (7e).**



**Utbytte- metode A:** (0.200 g, 0.89 mmol ) av **3e** ga (0.025 g, 14 %) av **6e** som hvitt fast stoff, og (0.094 g, 52 %) av **7e** som gult fast stoff.

**Utbytte- metode B:** en blanding (0.201 g, 0.9 mmol ) av **3e/2e** (29/71) ga både **6e** (0.040 g, 22 %), og **7e** (0.003 g, 2 %) ved bruk av 1 ekv. av tørr  $\text{Br}^+$  ( $\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ .

(0.150 g, 0.66 mmol ) av **3e** ga både **6e** (0.019 g, 14 %), og **7e** (0.045 g, 34 %) ved bruk av 2 ekv. av tørr  $\text{Br}^+$  ( $\text{coll})_2\text{PF}_6^-$ .

**Analysedata for 6e:**

**R<sub>f</sub>** : 0.26 (heksan-etylacetat 4:1).

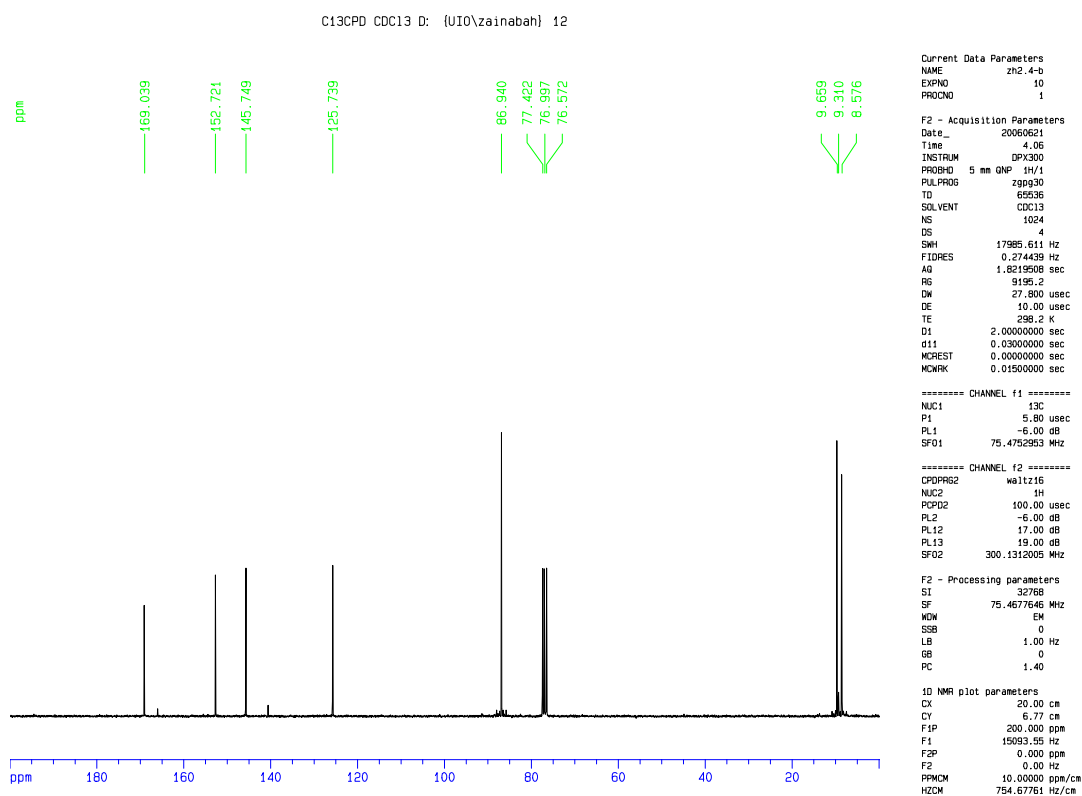
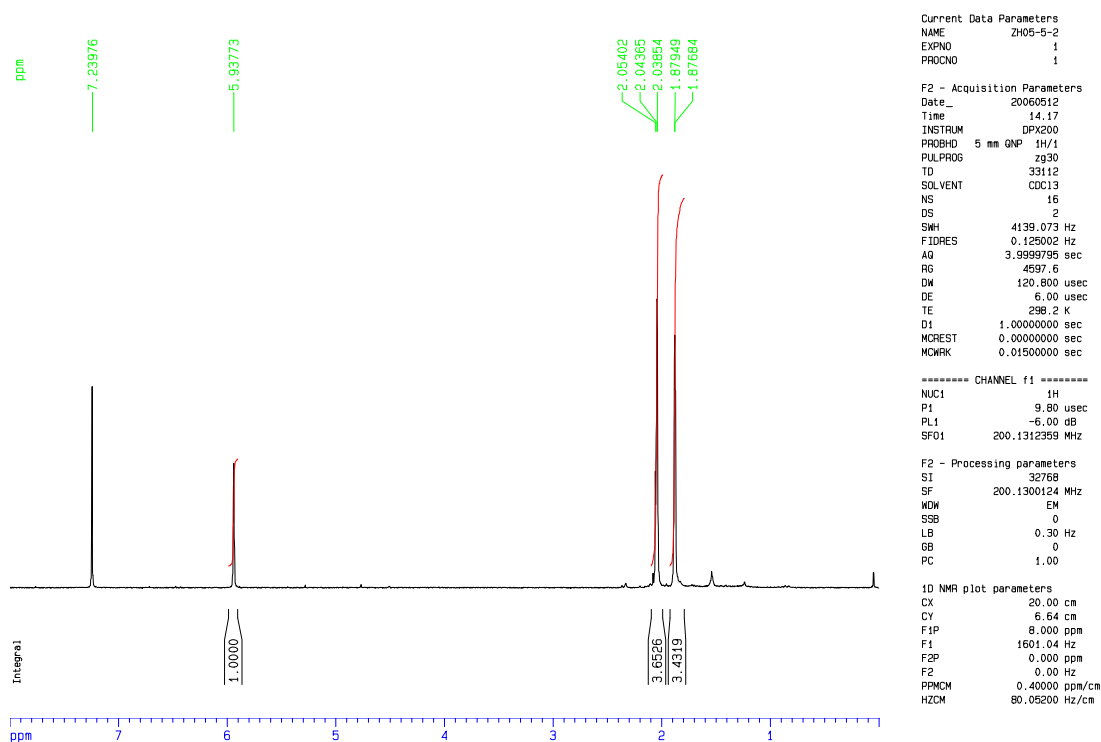
**<sup>1</sup>H-NMR** ( 200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.87 (3H, m, Me), 2.04 (3H, m, Me), 5.93 (1H, s, =CHBr).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57 (Me), 9.65 (Me), 86.94 (C-Br), 125.73 (C3 eller C4), 145.74 (C4 eller C3), 152.72 (C5), 169.03 (CO).

**MS** (EI ) m/z (relative intensitet): 202 ( $\text{M}^+$ , 100%), 204 ( $\text{M}^+ + 2$ , 100), 191 (10), 189 (10), , 176 (6), 174 (6), 122 (33), 120 (33), 67 (68), 54 (48).

**HR-MS** (EI ): 201.9634 Beregnet verdi for  $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}$ : 201.9629 (-2.7 ppm).

**Smeltepunkt:** 113-116 °C.



Figur 6.22  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-5-(brommetylen)-3,4-dimetylfuran-2(5H)-on (6e).

Analysedata for 7e:

**R<sub>f</sub>** : 0.40 (heksan-etylacetat 4:1).

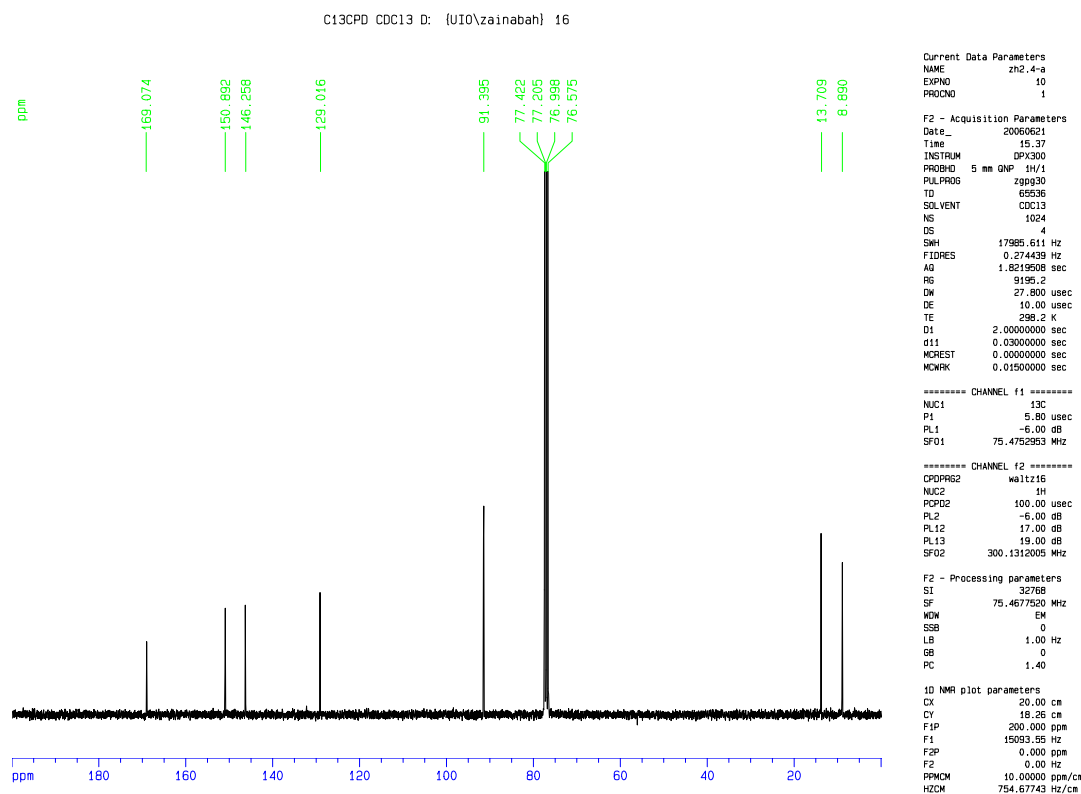
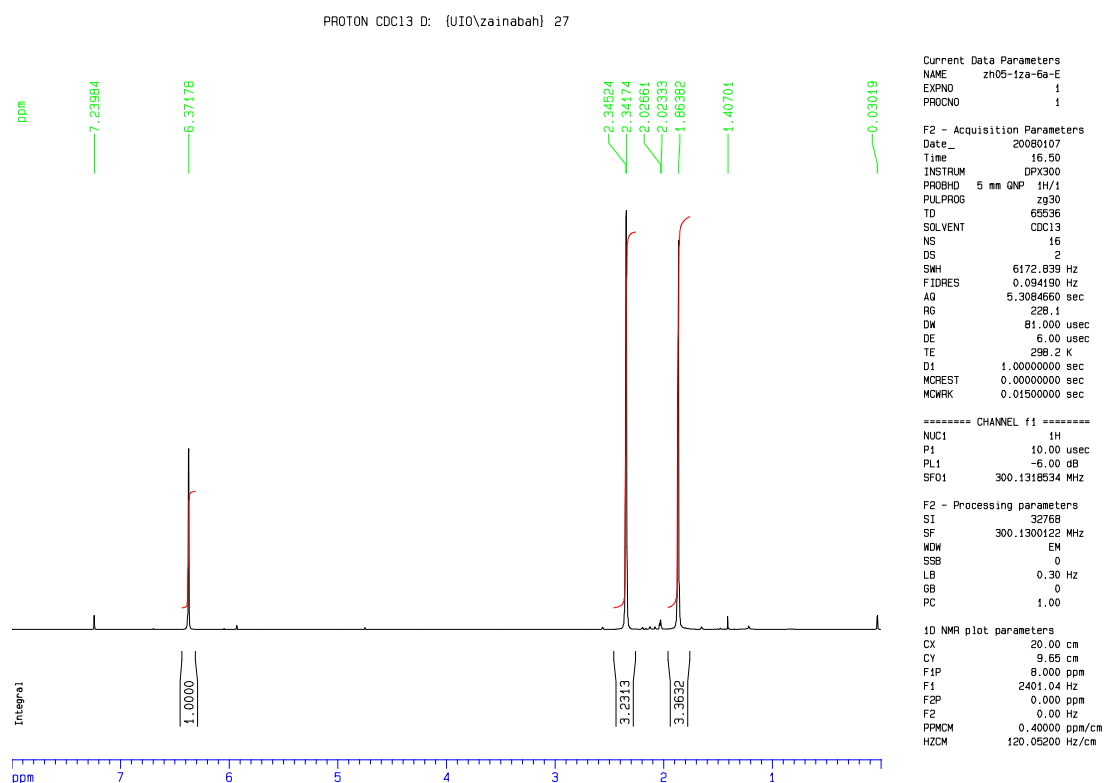
**<sup>1</sup>H-NMR** ( 200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.86 (3H, m, Me), 2.34 (3H, m, Me), 6.37 (1H, s, =CHBr).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.89 (Me), 13.70 (Me), 91.39 (C-Br), 129.01 (C3 eller C4), 146.25 (C4 eller C3), 150.89 (C5), 169.07 (CO).

**MS** (EI ) m/z (relative intensitet): 202 (M<sup>+</sup>, 100 %), 204 (M<sup>+</sup>+ 2, 100), 191 (9), 189 (9), 139 (10), 127 (17), 122 (26), 120 (26), 67 (46), 54 (29), 39 (22).

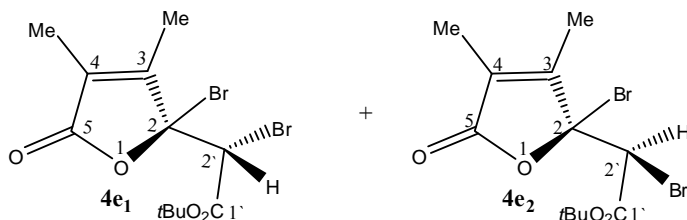
**HR-MS** (EI ): 201.9631   Beregnet verdi for C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>Br: 201.9629 (-0.9 ppm).

**Smeltepunkt**: 48-50 °C.



Figur 6.23  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-5-(brommetylen)-3,4-dimetylfuran-2(5*H*)-on (7e).

**(*R*)-tert-Butyl 2'-brom-2'-((*S*)-2-brom-3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (**4e<sub>1</sub>**), og (*S*)-tert-butyl 2'-brom-2'-((*S*)-2-brom-3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (**4e<sub>2</sub>**).**



Diastereomere i dibromerte esteren **4e** (0.180 g, 0.46 mmol) ble separert ved hjelp av flashkromatografi ( 0-50 % diklormetan i heksan). Det ga **4e<sub>1</sub>** (0.140 g, 78 %) en fargeløs olje som krystallisert over tid og **4e<sub>2</sub>** (0.020 g, 11 %) som fargeløs olje.

#### Analysedata for **4e<sub>1</sub>**:

**R<sub>f</sub>**: 0.37 (diklormetan).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 1.88 (3H, m, Me), 2.07 (3H, m, Me), 4.56 (1H, s, CHBrCO<sub>2</sub>tBu).

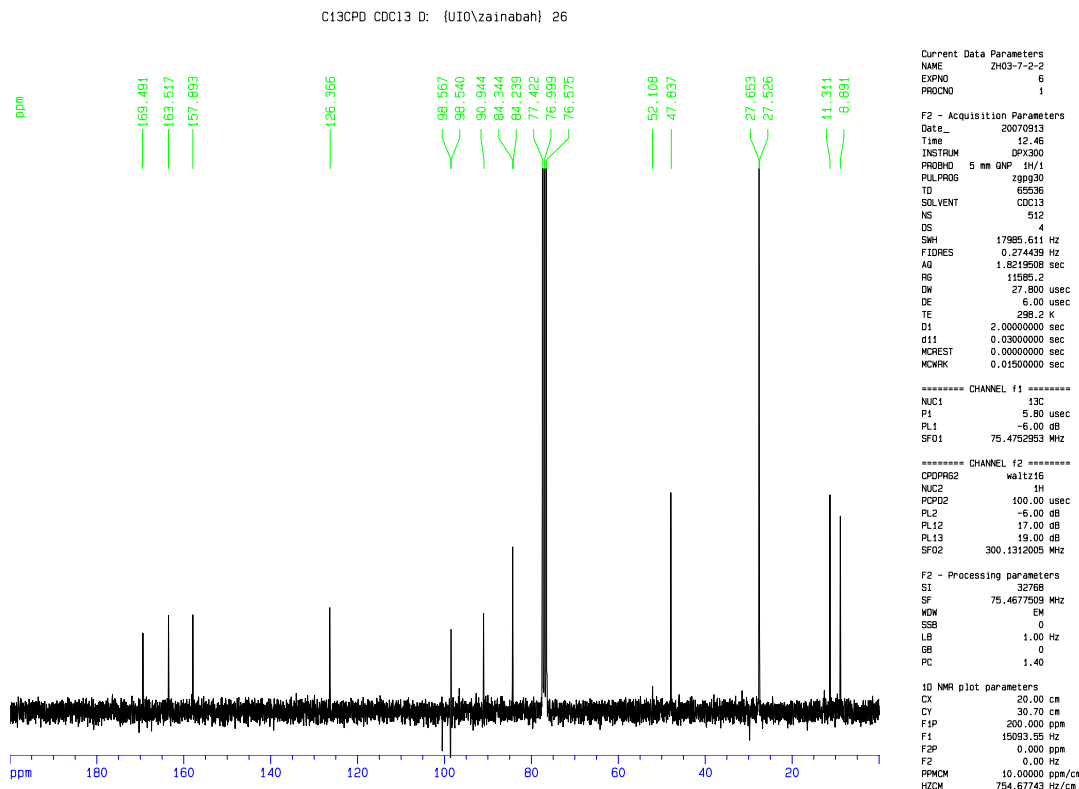
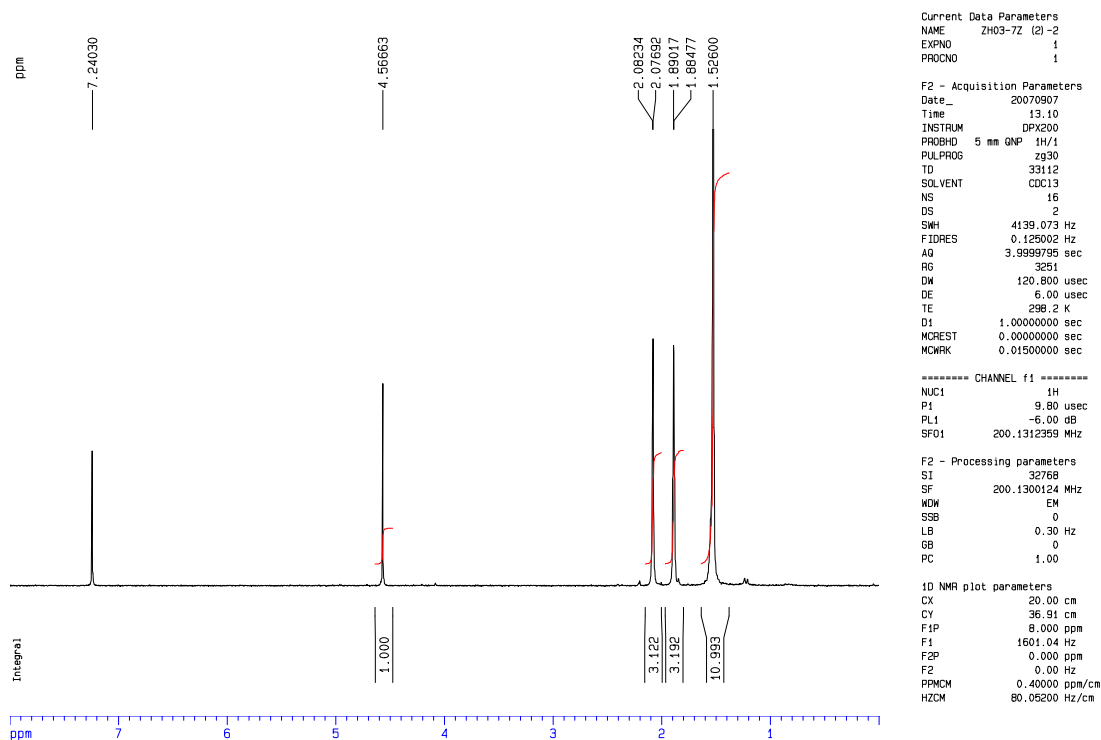
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.89 (Me), 11.31 (Me), 22.52 (Me<sub>3</sub>), 47.83 (C2'), 84.23 (C-Me<sub>3</sub>), 90.94 (C2), 126.36 (C4 eller C3), 157.89 (C3 eller C4), 163.51 (CO), 169.49 (CO).

**MS** (ESI): 404.9/ 406.9/ 408.9 ( M<sup>+</sup> + Na).

**HR-MS** (ESI ): 404.9330    Beregnet verdi for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>Na: 404.9313 (4.19 ppm).

**Smeltepunkt**: 88- 90 °C.





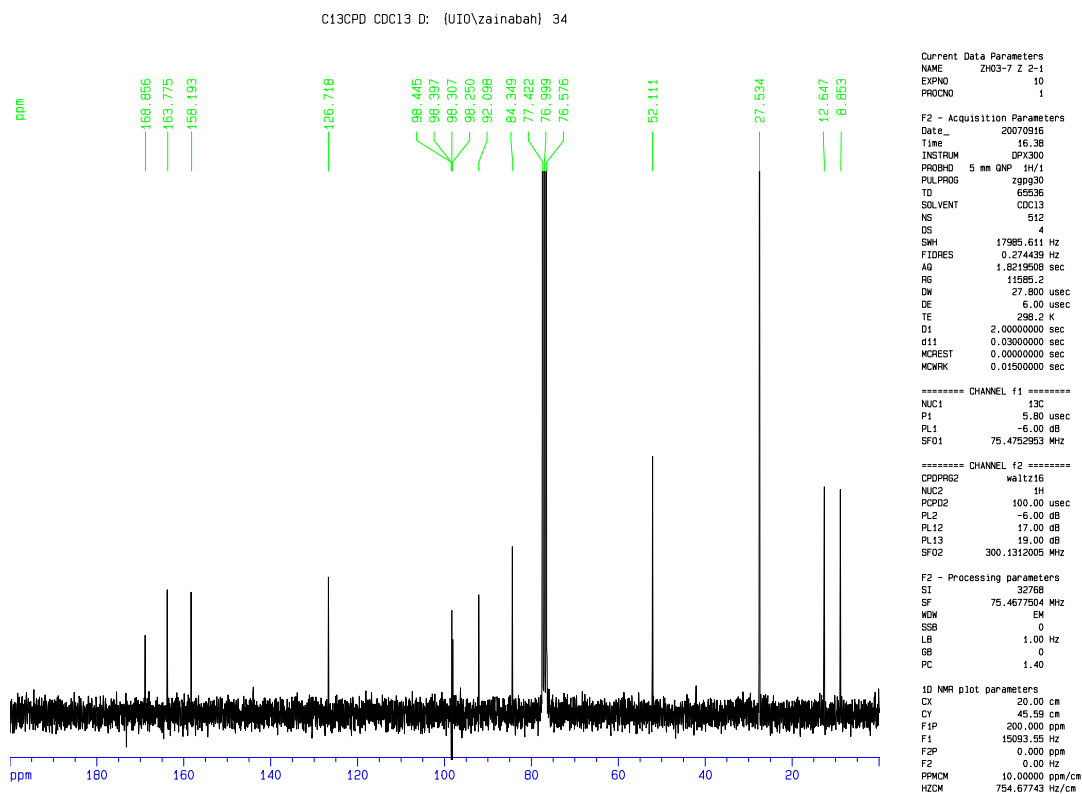
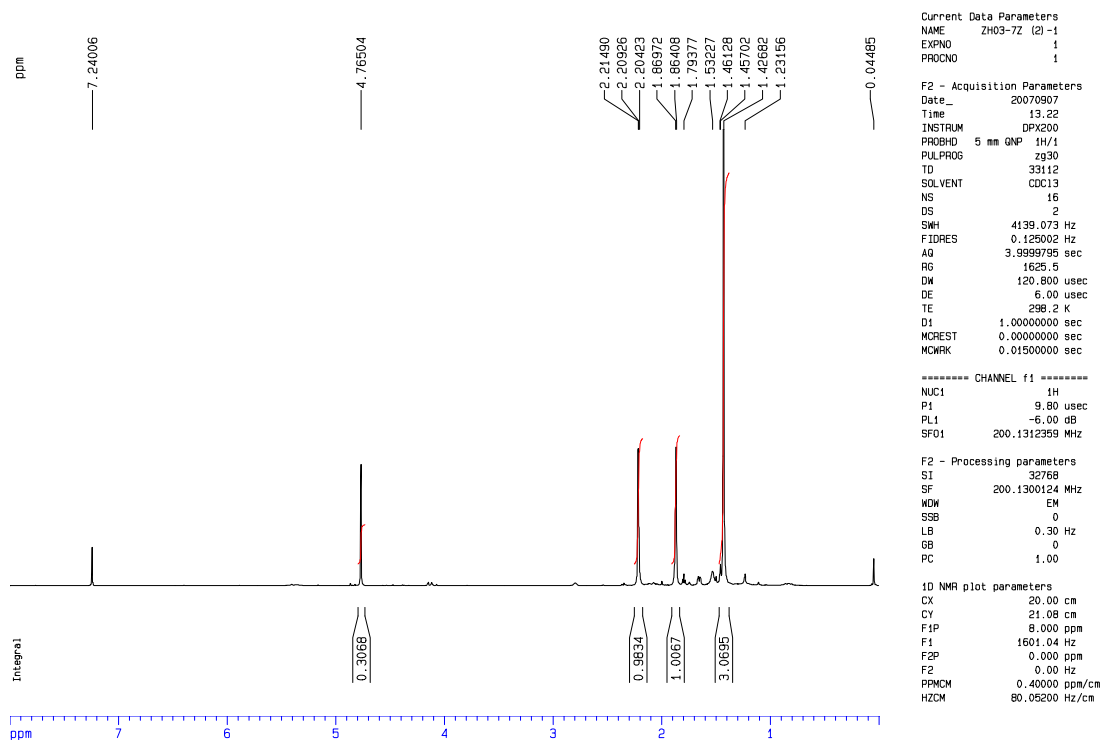
Figur 6.24  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*R*)-*tert*-butyl 2'-brom-2'-(*S*)-2-brom-3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (**4e<sub>1</sub>**).

Analysedata for 4e<sub>2</sub>:

**R<sub>f</sub>:** 0.46 (diklormetan).

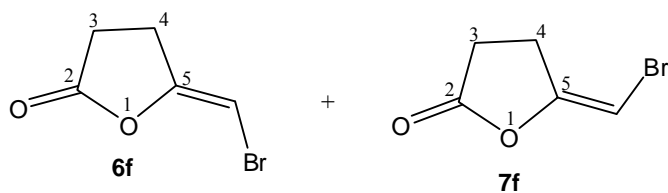
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 1.86 (3H, m, Me), 2.20 (3H, m, Me), 4.76 (1H, s, CHBrCO<sub>2</sub>*t*Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.85 (Me), 12.64 (Me), 27.53 (Me<sub>3</sub>), 52.11(C2'), 84.34 (C-Me<sub>3</sub>), 92.09 (C2), 126.71 (C4 eller C3), 158.19 (C3 eller C4), 163.77 (CO), 168.85 (CO).



Figur 6.25  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*S*)-*tert*-butyl 2'-brom-2'-((*S*)-2-brom-3,4-dimetyl-5-oksofuran-2(*5H*)-yliden)acetat ( $4e_2$ ).

**(Z)-5-(Brommetylen)dihydrofuran-2(3H)-on (6f)<sup>44</sup> og  
(E)-5-(brommetylen)dihydrofuran-2(3H)-on (7f)<sup>44</sup>.**



**Utbytte- metode A:** (0.198 g, 1 mmol) av **3f** ga både **6f** (0.018 g, 10 %), og **7f** ( 0.004 g, 2 %) som fargeløse oljer.

**Analysedata for 6f:**

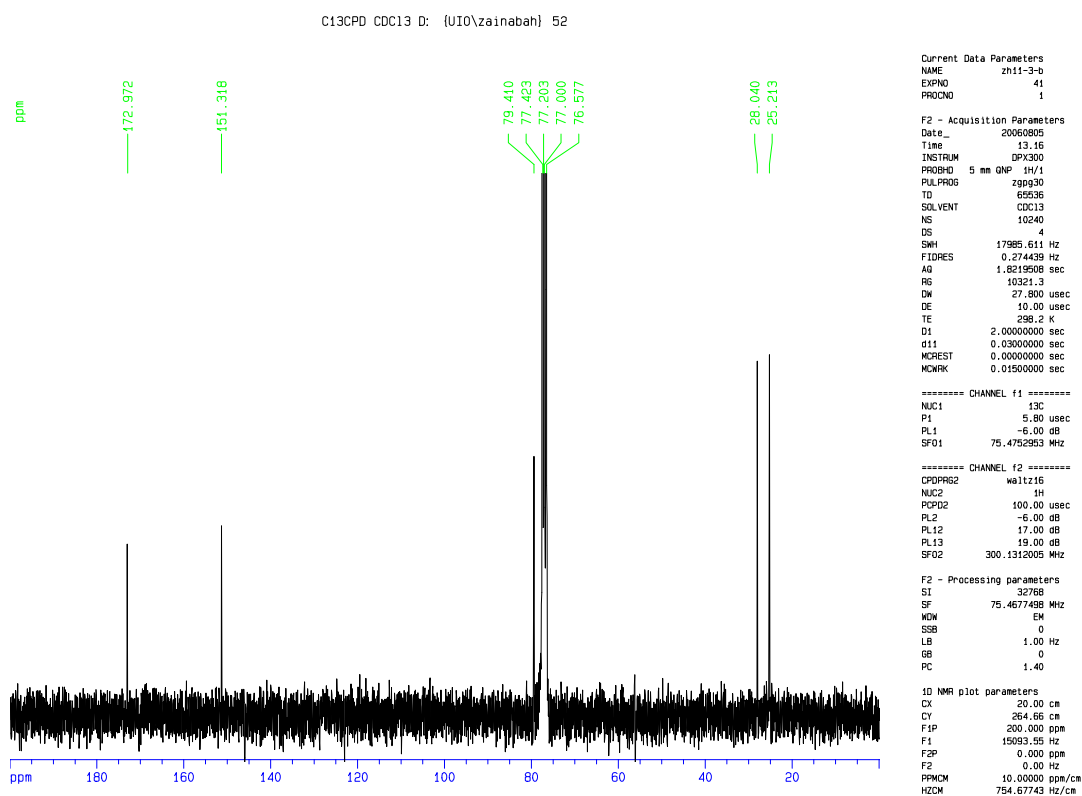
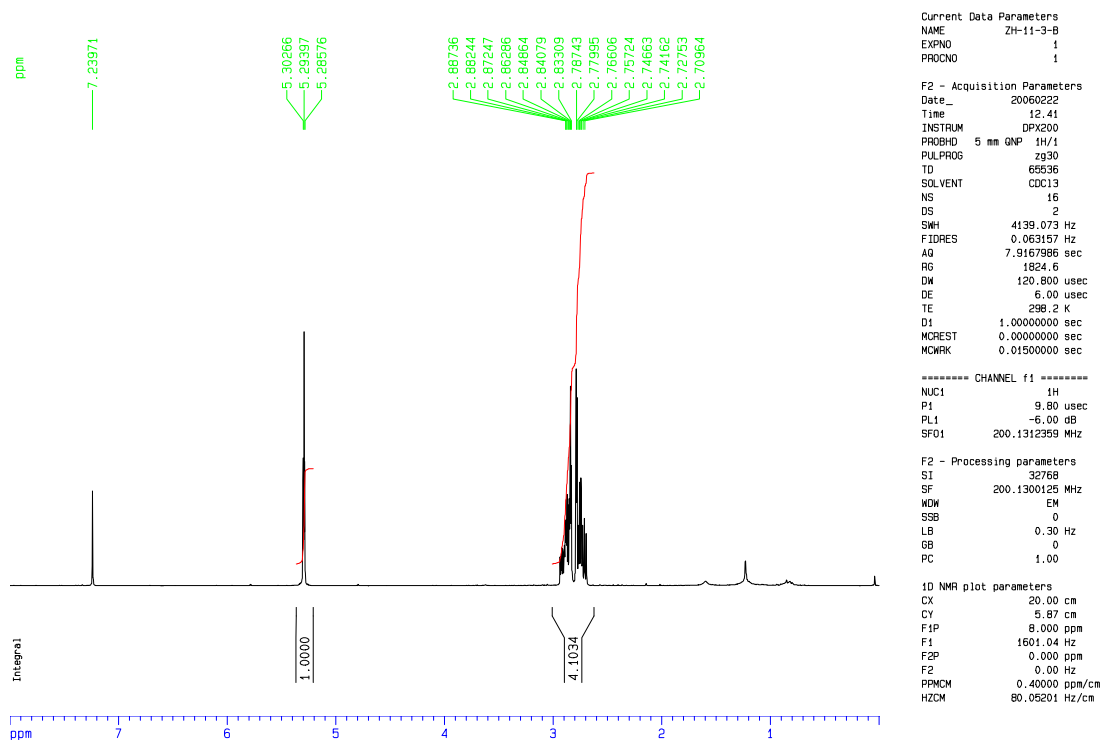
**R<sub>f</sub>** : 0.31 (heksan-etylacetat 3:2).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.70-2.88 ( 4H, m, 2×CH<sub>2</sub>), 5.29 ( 1H, t, =CHBr).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 25.21 (C4 eller C3), 28.04 (C3 eller C4), 79.41 (C-Br), 151.31 (C5), 172.97 (CO).

**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 176 ( M<sup>+</sup>, 23), 178 ( M<sup>+</sup>+ 2, 23), 149 (43), 97 (64), 83 (60), 71 (72), 57 (100), 43 (65).

**HR-MS** (EI): 175.9468      Beregnet verdi for C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br: 175.9472 (2.5 ppm).



Figur 6.26  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-5-(brommetylen)dihydrofuran-2(5H)-on (6f).

Analysedata for 7f:

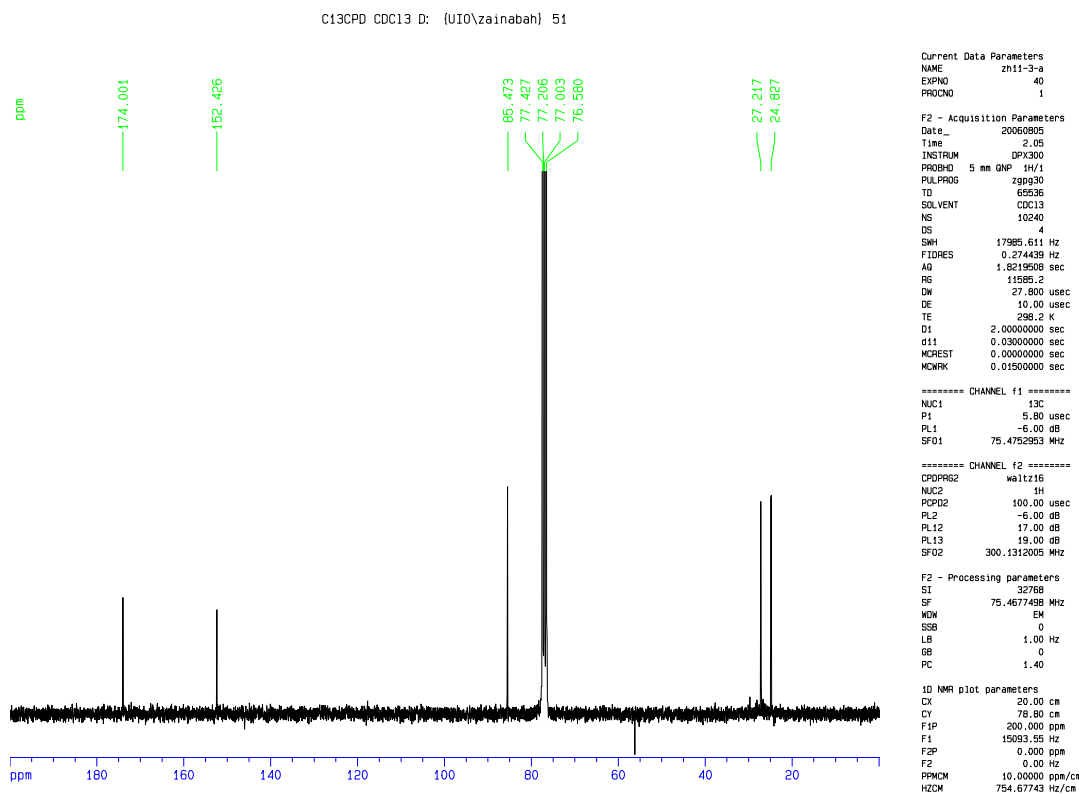
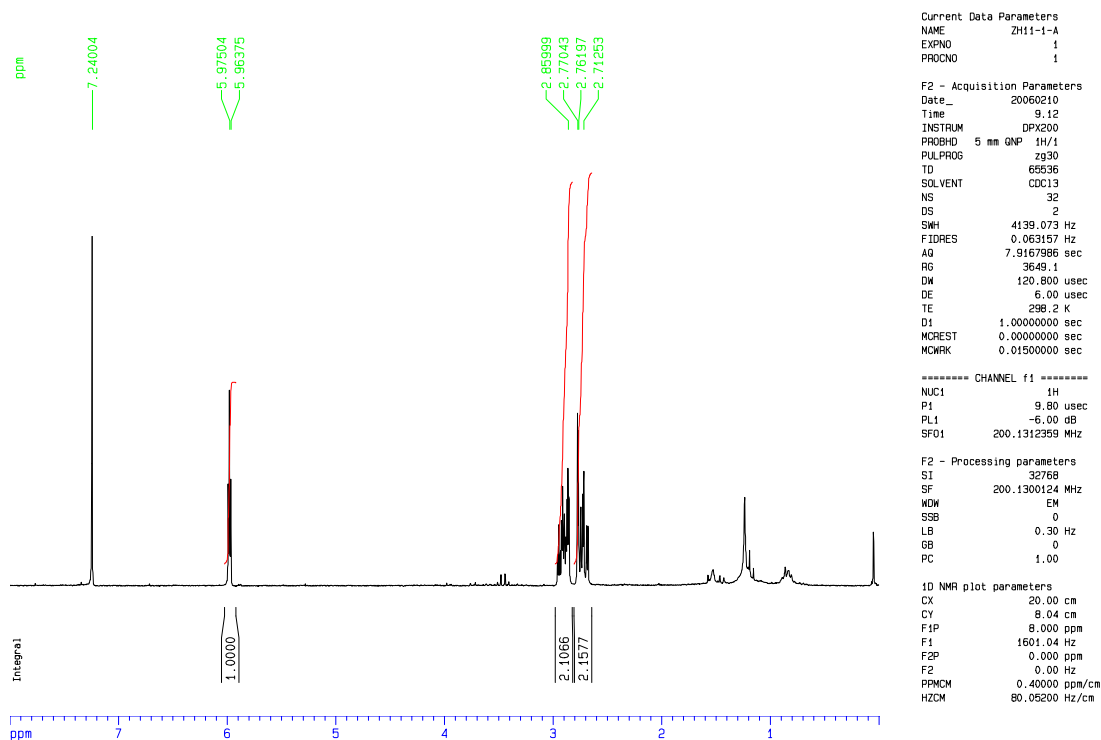
**R<sub>f</sub>** : 0.48 (heksan-etylacetat 3:2).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2.71-2.85 (4H, m, 2×CH<sub>2</sub>), 5.97 (1H, t, =CHBr).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 24.82 (C4 eller C3), 27.21 (C3 eller C4), 85.47 (C-Br), 152.42 (C5), 174.0 (CO).

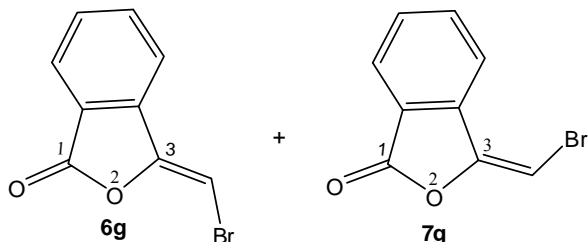
**MS** ( EI ) m/z (relativ intensitet): 176 (M<sup>+</sup>, 15 %), 178 (M<sup>+</sup>+ 14), 149 (31), 97 (29), 83 (32), 71 (46), 57 (100), 43 (70).

**HR-MS** (EI): 175.9478    Beregnet verdi for C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br: 175.9472 (-3.3 ppm).



Figur 6.27  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-5-(brommetylen)dihydrofuran-2(5*H*)-on (7f).

**(Z)-3-(Brommetylen)isobenzofuran-1(3H)-on (6g)<sup>49</sup>, og  
(E)-3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3H)-on (7g).**



**Utbytte- metode A:** (0.200 g, 0.8 mmol ) av **3g** ga **6g** (0.032 g, 18 %) som hvite krystaller og **7g** (0.063 g, 35 %) som gule krystaller.

**Utbytte- metode B:** (0.100 g, 0.4 mmol ) av **3g** ga både **6g** (0.003 g, 3 %), og **7g** (0.030 g, 33 %) ved bruk av 1 ekv. av tørr  $\text{Br}^+$  (coll) $_2\text{PF}_6^-$ .

Analysedata for **6g**:

**R<sub>f</sub>** : 0.15 (heksan-etylacetat 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.33 (1H, s, =CHBr), 7.57-7.91 (4H, m, Ar-H).

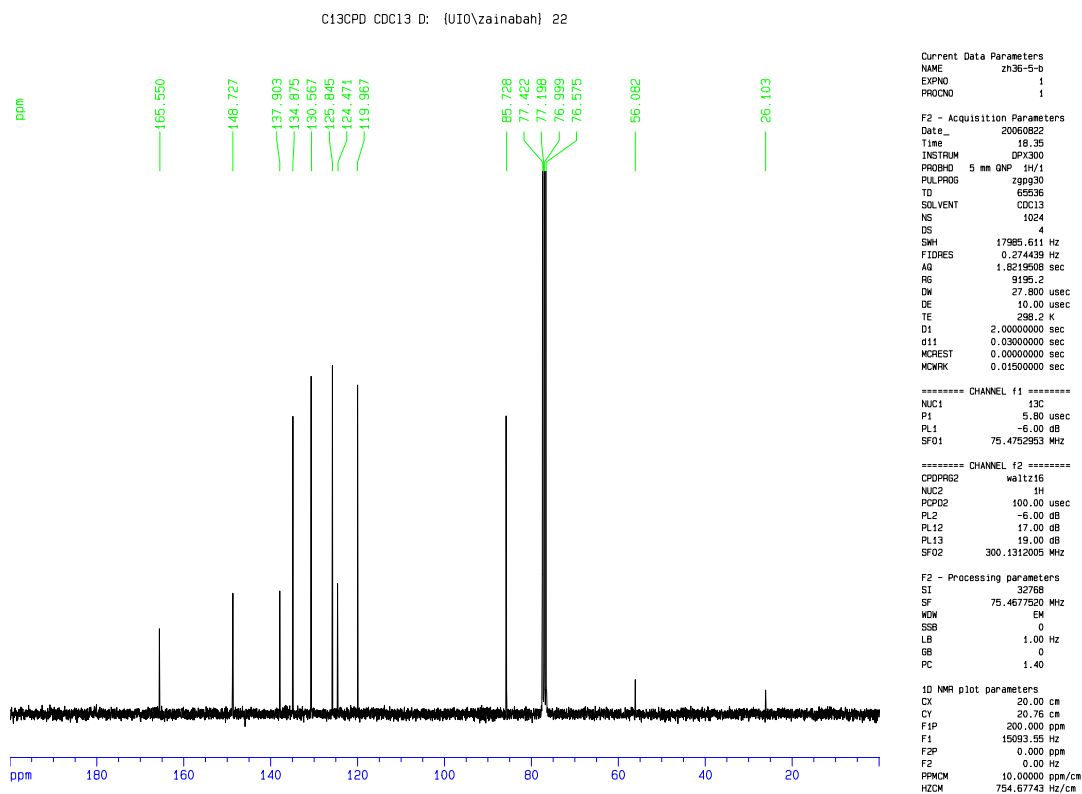
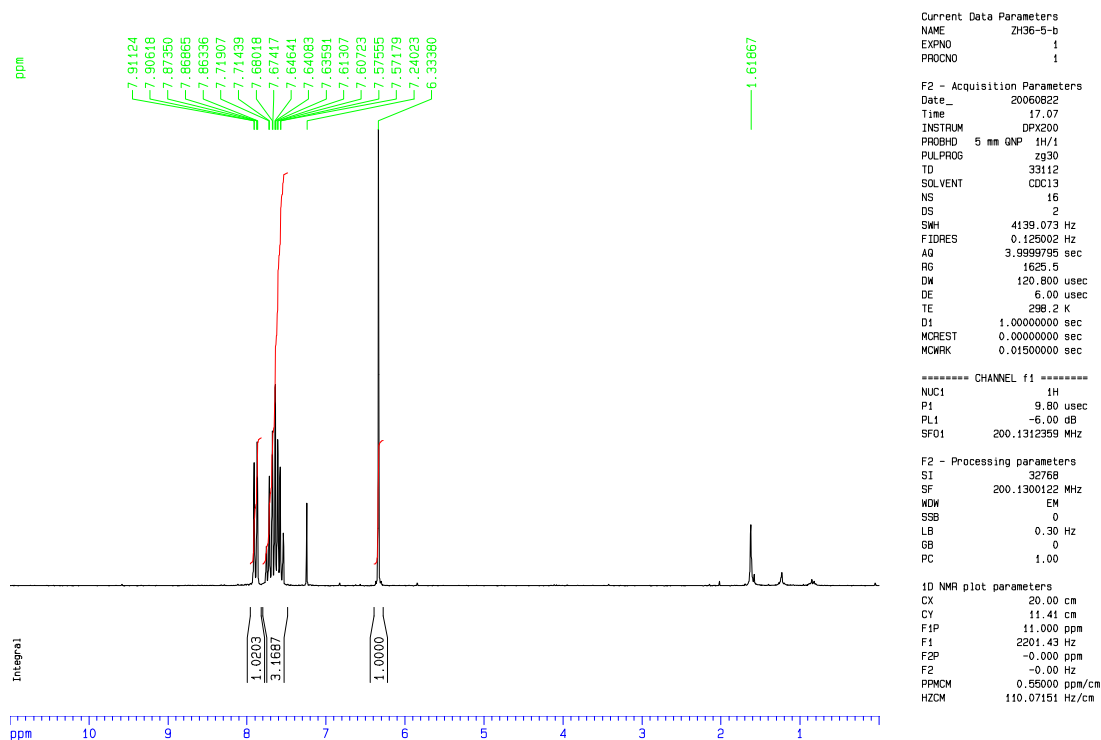
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  85.72 (C-Br), 119.96 (Ar-CH), 124.47 (Ar-C), 125.84 (Ar-CH), 130.56 (Ar-CH), 134.87 (Ar-CH), 137.90 (Ar-C), 148.72 (C3), 165.55 (CO).

**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 224 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 226 ( $\text{M}^+ + 2$ , 98), 170 (10), 168 (10), 104 (36), 89 (83), 76 (41).

**HR-MS** (EI): 223.9476    Beregnet verdi for  $\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}$ : 223.9472 (-1.4 ppm).

**Smeltepunkt:** 128-131 °C. Litteraturverdi: 121- 122.5 °C.





Figur 6.28  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3H)-on (6g).

Analysedata for 7g:

**R<sub>f</sub>** : 0.23 (heksan-etylacetat 6:1).

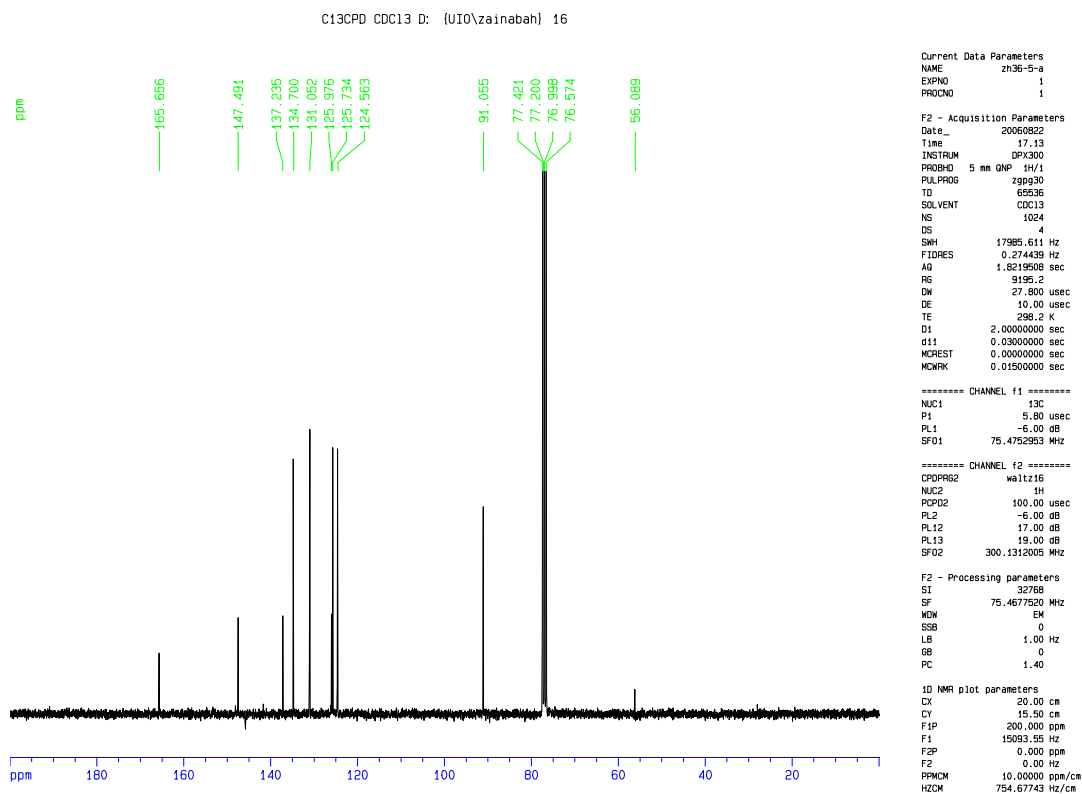
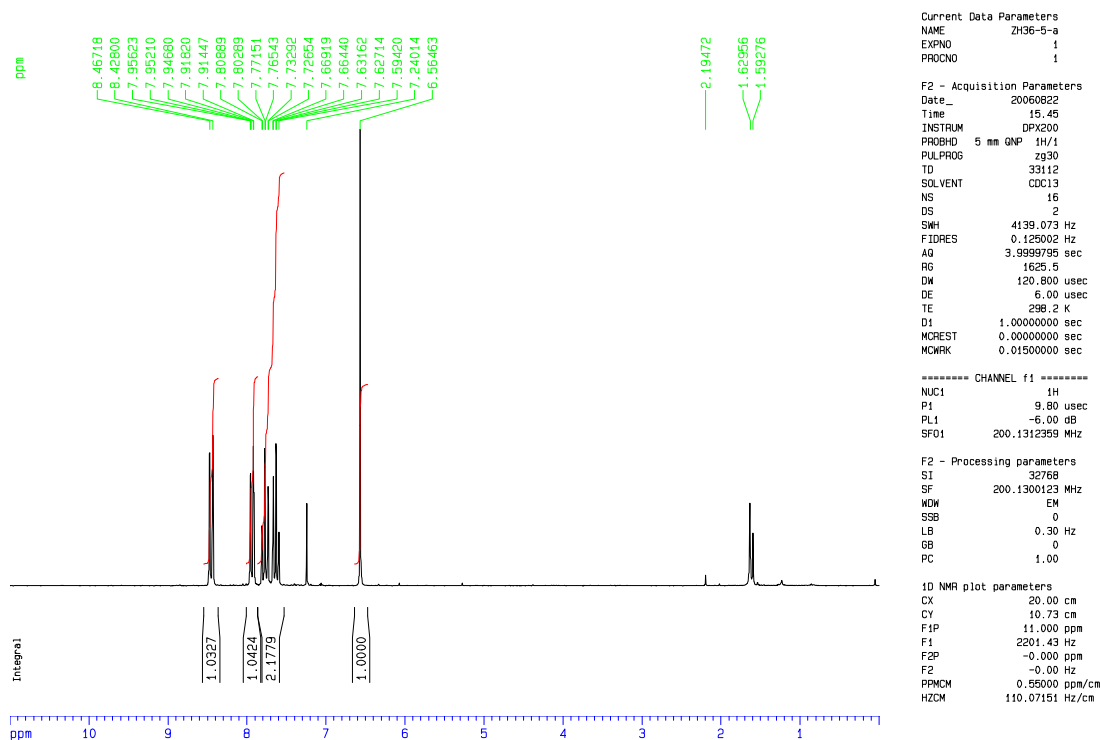
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.56 (1H, s, =CHBr), 7.54-8.46 (4H, m, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 91.05 (C-Br), 124.56 (Ar-CH), 125.73 (Ar-CH), 125.97 (Ar-C), 131.05 (Ar-CH), 134.70 (Ar-CH), 137.23 (Ar-C), 147.49 (C3), 165.65 (CO).

**MS** (EI) m/z (relative intensitet): 224 (M<sup>+</sup>, 100 %), 226 (M<sup>+</sup> + 2, 98), 170 (11), 168 (11), 104 (48), 89 (82), 76 (52), 50 (30).

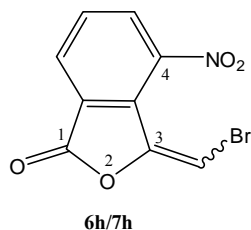
**HR-MS** (EI): 223.9475     Beregnet verdi for C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br: 223.9472 (-1.1 ppm).

**Smeltepunkt**: 80-85 °C.



Figur 6.29  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-3-(brommetylen)isobenzofuran-1(3*H*)-on (7g).

### 3-(Brommetylen)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (6h/7h).



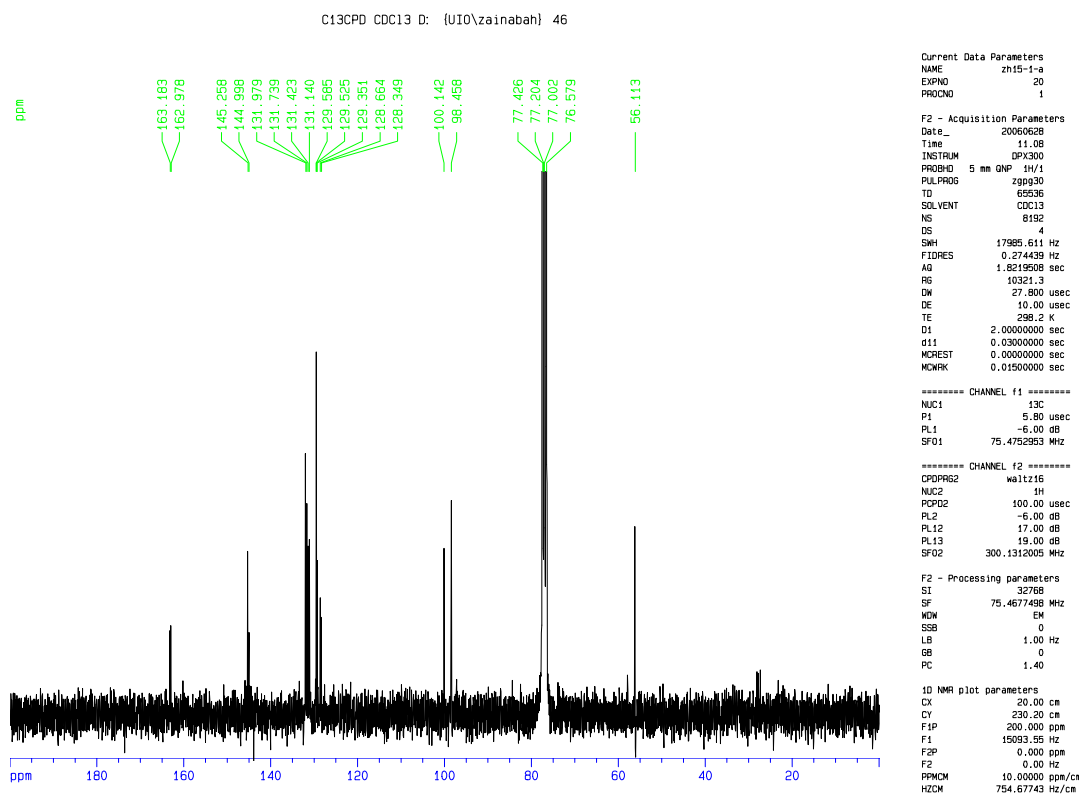
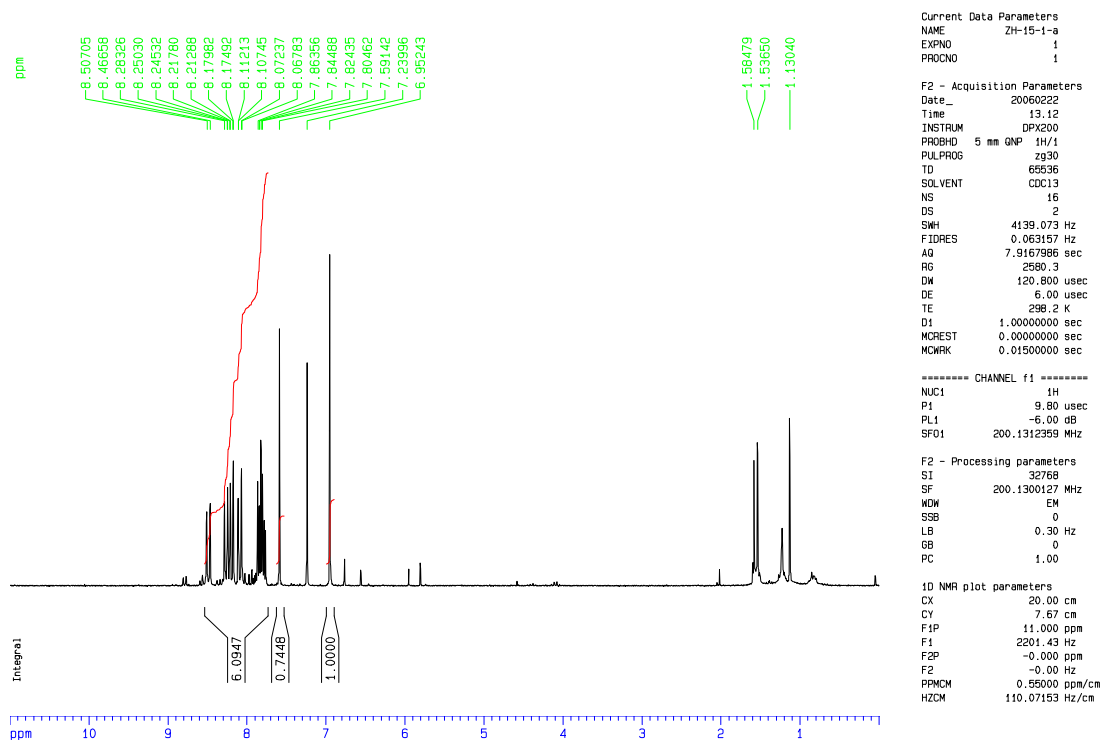
**Utbytte- metode A:** (0.085g , 0.29 mmol) av **3h** ga ”to isomerer” **6h/7h** (0.021 g, 27 %) med isomerforhold (1:1.3) *E:Z*

**R<sub>f</sub>** : 0.35 (heksan-etylacetat 3:2).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (1H, s, =CHBr), 7.59 (1H, s, =CHBr), 7.80-8.50 (2× 3H, m, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 98.45 (C-Br), 100.14 (C-Br), 128.34-131.97 (Ar-CH, Ar-C), 144.99 (C3) , 145.25 (C3), 162.97 (CO), 163.18 (CO).

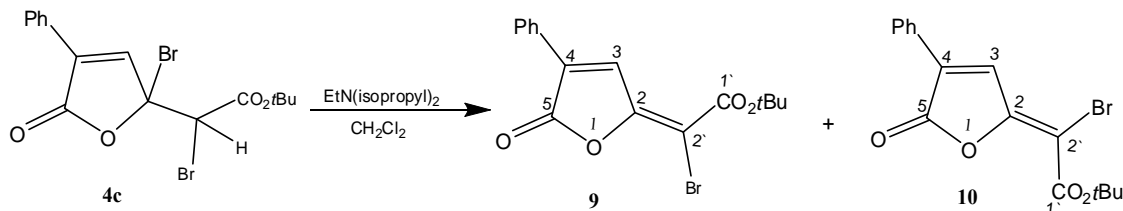
**MS** (EI ) m/z (relativ intensitet): 269 (M<sup>+</sup>, 23 %), 271 (M<sup>+</sup>+ 2, 23), 218 (34), 190 (49), 161 (55), 134 (24), 104 (60), 75 (100), 57 (59).



Figur 6.30  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av 3-(brommetylen)-4-nitroisobenzofuran-1(3*H*)-on (6*h*/7*h*).

## 6.4 Syntese av

**(Z)-tert-butyl 2'-brom-2'-(5-okso-4-fenylfuran-2(5H)yliden)acetat(9)<sup>46</sup> og  
(E)-tert-butyl 2'-brom-2'-(5-okso-4-fenylfuran-2(5H)yliden)acetat (10).**



Dibromerte esteren **4c** (0.586 g, 2.3 mmol), ble løst i 4 mL  $\text{CDCl}_3$  og kjølt ned til 0 °C.  $\text{EtN(isopropyl)}_2$  (0.4 mL, 2.3 mmol) fortynnet med noen dråper av  $\text{CDCl}_3$  og drypet til **4c**-løsningen ved 0 °C. Dette ble rørt ved r.t. i 3 timer, og ble deretter 15 mL mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -løsning tilsatt, ekstrahert med dietyleter ( $2 \times 10$  mL). Den organiske fasen ble så vasket med mettet  $\text{NaCl}$  ( $3 \times 10$  mL), tørket med  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensset ved hjelp av flashkromatografi (heksan-dietyleter 9:1).

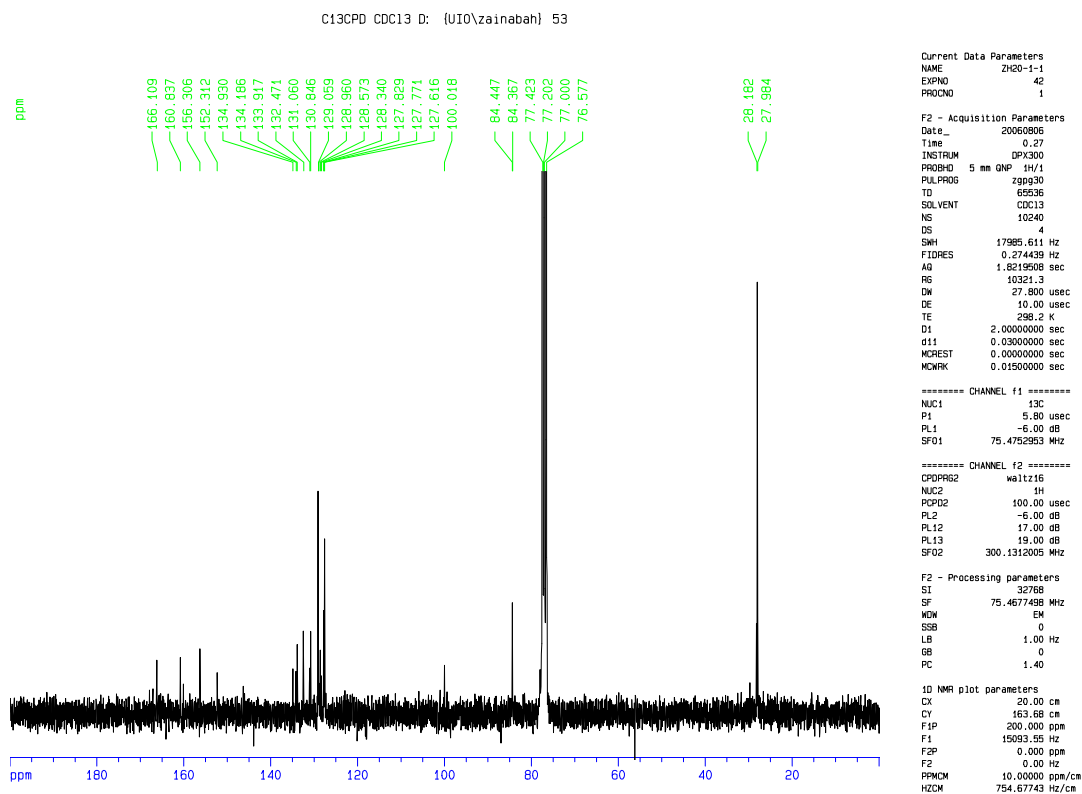
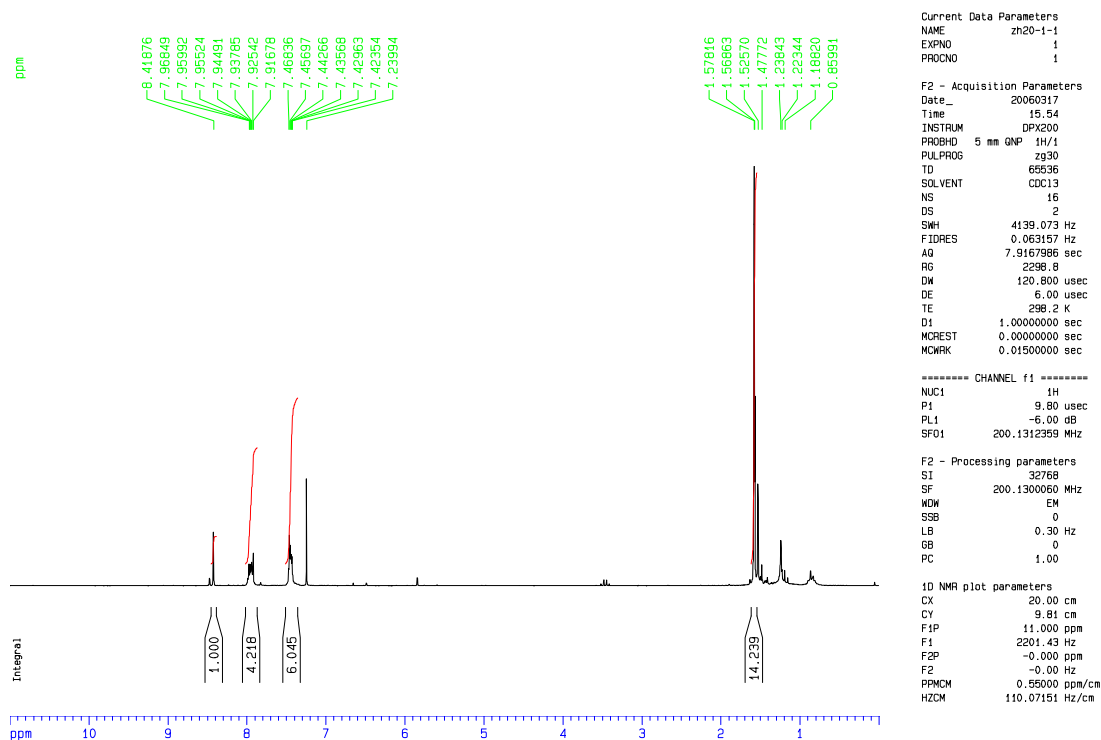
Det ga både **9** (0.084 g, 11 %) som svakt gult fast stoff, og **10** (0.428 g, 56 %) som hvitt fast stoff.

### Analysedata for **9** :

$R_f$  : 0.29 (heksan-dietyleter 9:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.57 (9H, s,  $\text{CMe}_3$ ), 7.42-7.46 (3H, m, Ph), 7.91-7.96 (2H, m, Ph), 8.41 (1H, s, H3).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27.98 ( $\underline{\text{Me}}_3$ ), 84.36 ( $\underline{\text{CMe}}_3$ ), 100.01 (C-Br), 127.61-133.91 (Ar-CH, Ar-C, C3, C4), 156.30 (C2), 160.83 (CO), 166.10 (CO).



Figur 6.31  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-tert-butyl 2'-brom-2`-(5-okso-4-fenylfuran-2(5H)yliden)acetat (9).

Analysedata for **10** :

**R<sub>f</sub>** : 0.18 (heksan-dietyleter 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 1.56 (9H, s, CMe<sub>3</sub>), 7.43-7.46 (3H, m, Ar-H), 7.91 (1H, s, H3), 7.93-7.98 (2H, m, Ar-H).

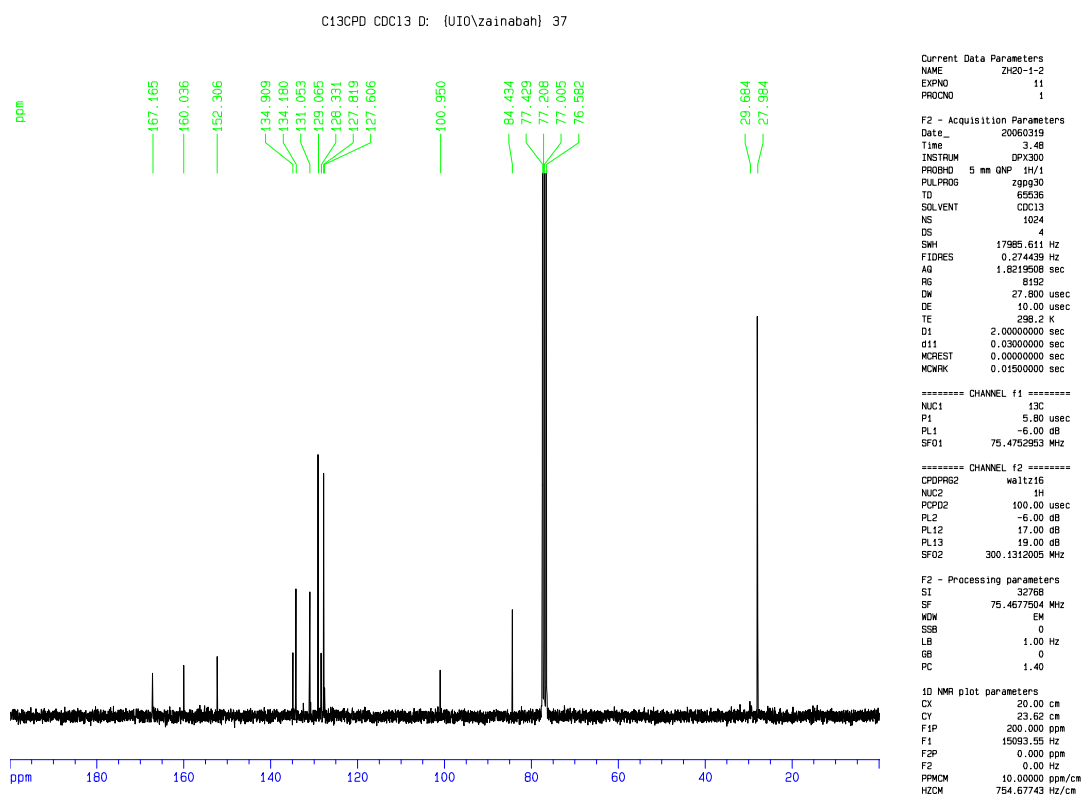
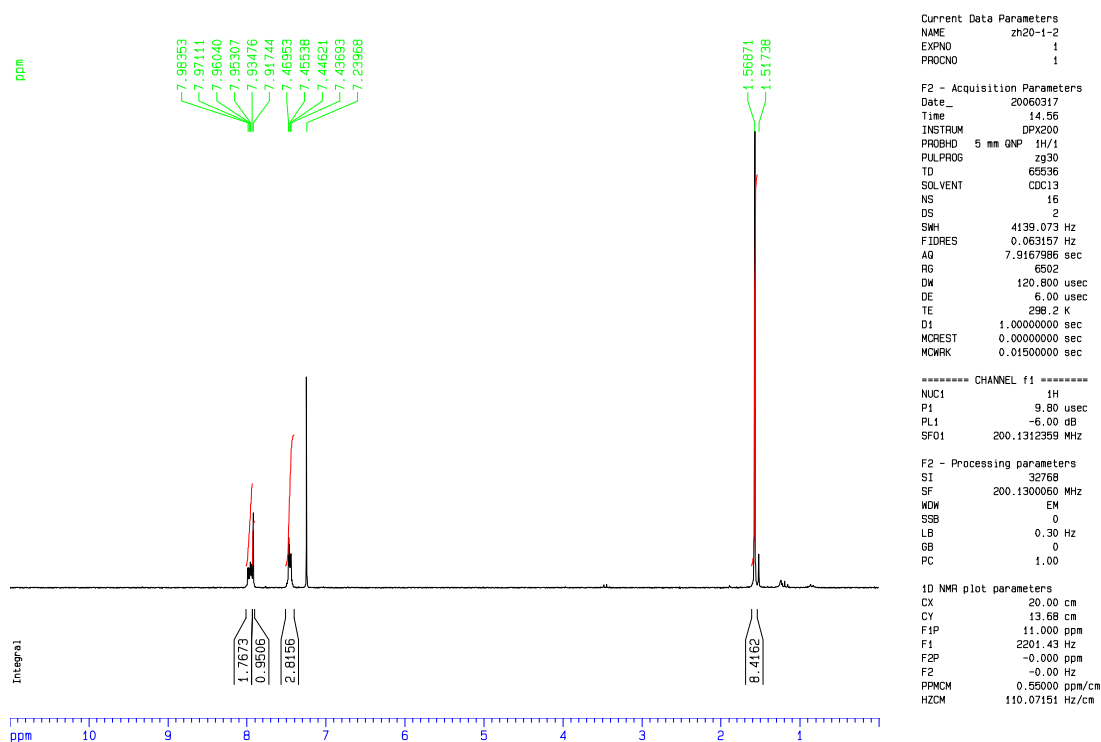
**<sup>13</sup>C-NMR** ( 75 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 27.98 (Me<sub>3</sub>), 84.43 (CMe<sub>3</sub>), 100.95 (C-Br), 127.81 (Ar-CH), 128.33 (C4 eller Ar-C), 129.06 (Ar-CH), 131.05 (Ar-CH eller C3), 134.18 (Ar-CH eller C3), 134.90 (C4 eller Ar-C), 152.30 (C2), 160.03 (CO), 167.16 (CO).

**MS** (EI) m/z (relativ intensitet): 350 (M<sup>+</sup>, 15 %), 352 (M<sup>+</sup>+ 2, 15), 296 (56), 294 (57), 197 (100), 102 (32), 57 (32).

**Smeltepunkt**: 143-146 °C.

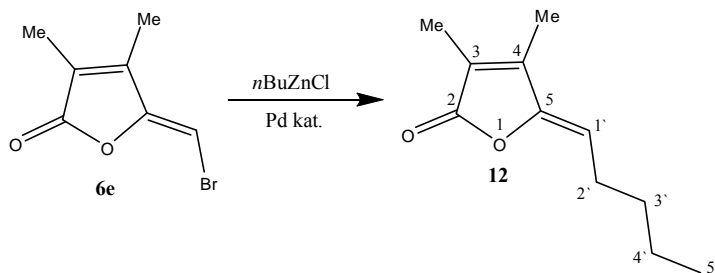
NOESY spekter av forbindelsen er vist på side 126





Figur 6.32  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-brom-2'(5-okso-4-fenylfuran-2(5*H*)yliden)acetat (10).

## 6.5 Syntese av (Z)-3,4-dimetyl-5-pentylidenfuran-2(5H)-on (12).<sup>30</sup>



Zink klorid (3.0 mL, 1.5 mmol, 0.50 M i THF) ble tilsatt dråpevis til butyllitum (0.15 mL, 1.5 mmol, 10 M) ved  $-78^{\circ}\text{C}$ . under en strøm av  $\text{N}_2$ -gass. Etter omrøring i 1 time, tørris ble fjernet og en løsning av (Z)-5-(brommetylen)-3,4-dimetylfuran-2(5H)-on, **6e** (0.102 g, 0.5 mmol) i tørr THF (5 mL) ble tilsatt. Deretter ble tetrakis (trifenylfosfin) palladium(0) tilsatt [katalysatoren ble generert *in situ* fra tris(dibenzylidenacetone)dipalladiumkloroform addukt (0.026 g, 0.025 mmol) og trifenylfosfin (0.026 g, 0.1 mmol)] i tørr THF (4 mL). Reaksjonsblandningen ble rørt ved r.t. under  $\text{N}_2$ -gass i 18 timer. Deretter ble løsemiddelet dampet av på rotavapor. Produktet ble løst i dietyleter (20 mL), ekstrahert med mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -løsning (10 mL). De samlede organiske faser ble vasket med mettet  $\text{NaCl}$ -løsning ( $2 \times 5$  mL), tørket ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrert og dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensert ved hjelp av flashkromatografi (0-15 % etylacetat i heksan). Det ga **12** (0.61 g, 68 %) som gul olje.

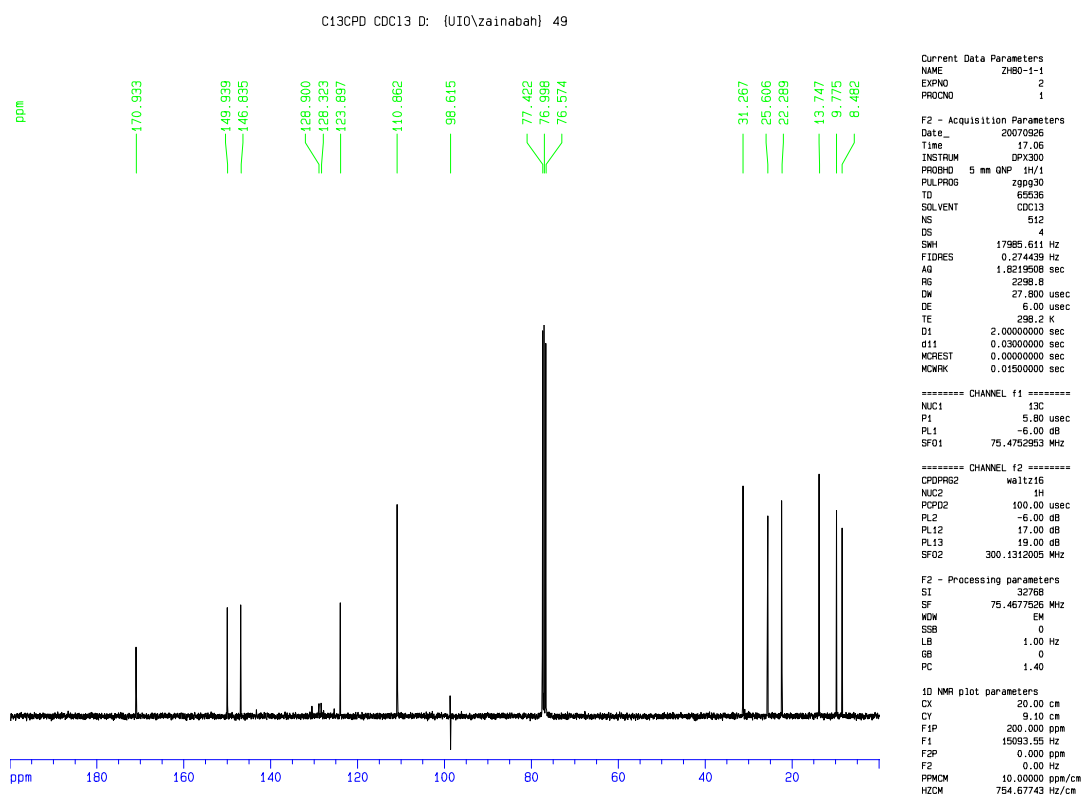
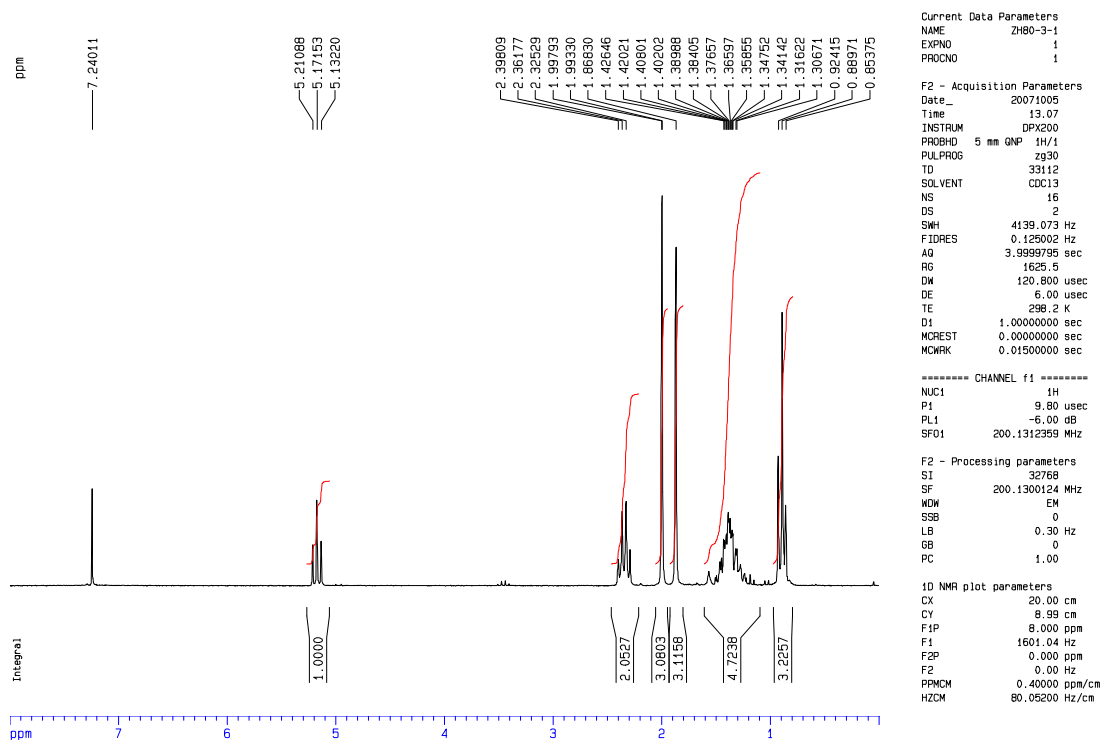
**R<sub>f</sub>**: 0.36 heksan: etylacetat (6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{H5}'$ ), 1.30-1.42 (4H, m,  $\text{H3}'$  og  $\text{H4}'$ ), 1.86 (3H, s, Me), 1.99 (3H, s, Me), 2.32 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{H2}'$ ), 5.17 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $\text{H1}'$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.48 (Me), 9.77 (Me), 13.74 ( $\text{C5}'$ ), 22.28 ( $\text{CH}_2$ ), 25.60 ( $\text{CH}_2$ ), 31.26 ( $\text{CH}_2$ ), 110.86 ( $\text{C1}'$ ), 123.89 ( $\text{C3}$  eller  $\text{C4}$ ), 146.83 ( $\text{C4}$  eller  $\text{C3}$ ), 149.93 ( $\text{C5}$ ), 170.93 (CO).

**MS** (EI)  $m/z$  (relativ intensitet): 180 ( $\text{M}^+$ , 38 %), 181 (5), 138 (16), 137 (98), 125 (27), 124 (100), 110 (16), 82 (17), 55 (65), 41 (19), 27 (24).

**HR-MS** (EI): 180.114729 Beregnet verdi for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : 180.115030 (1.7 ppm).



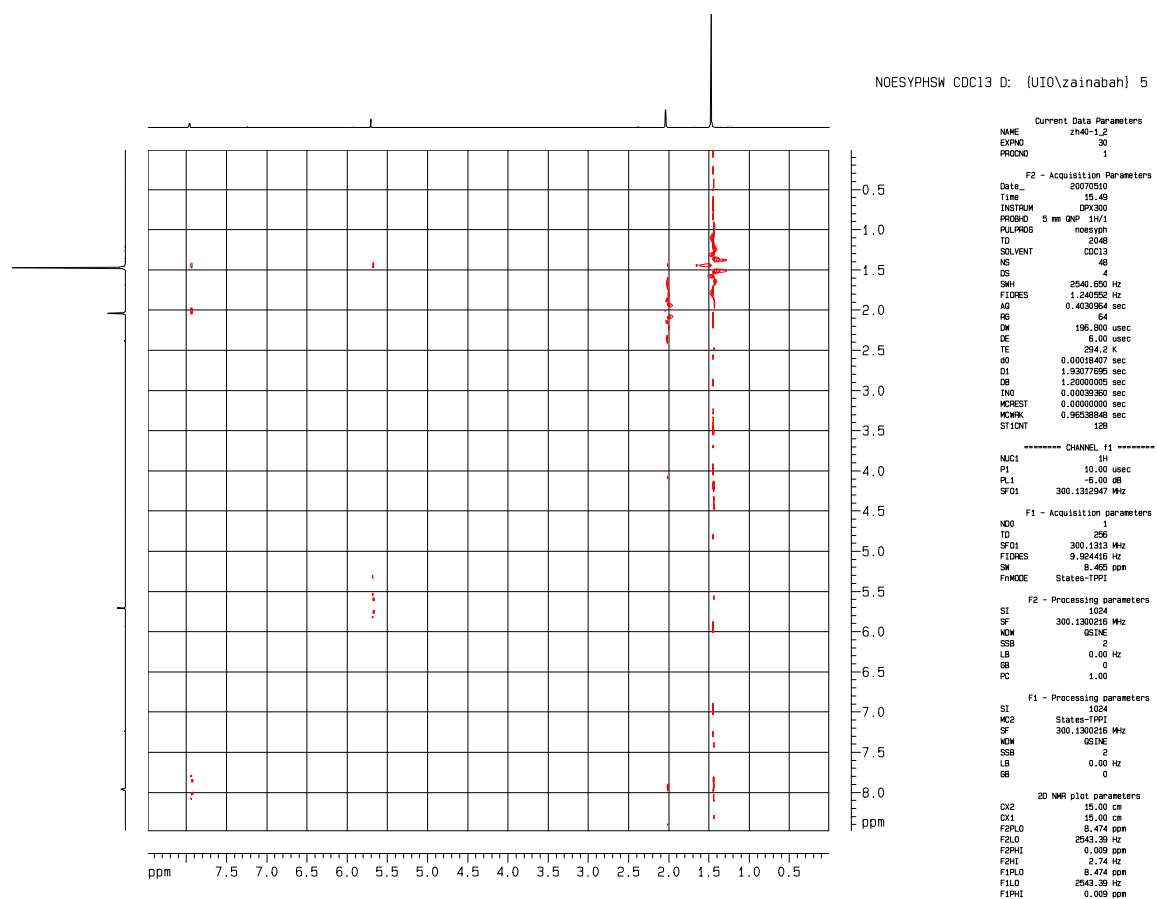
Figur 6.33  $^1\text{H}$ -NMR- og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av (Z)-3,4-dimetyl-5-pentylidenfuran-2(5H)-on (12)

## 7. REFERANSER

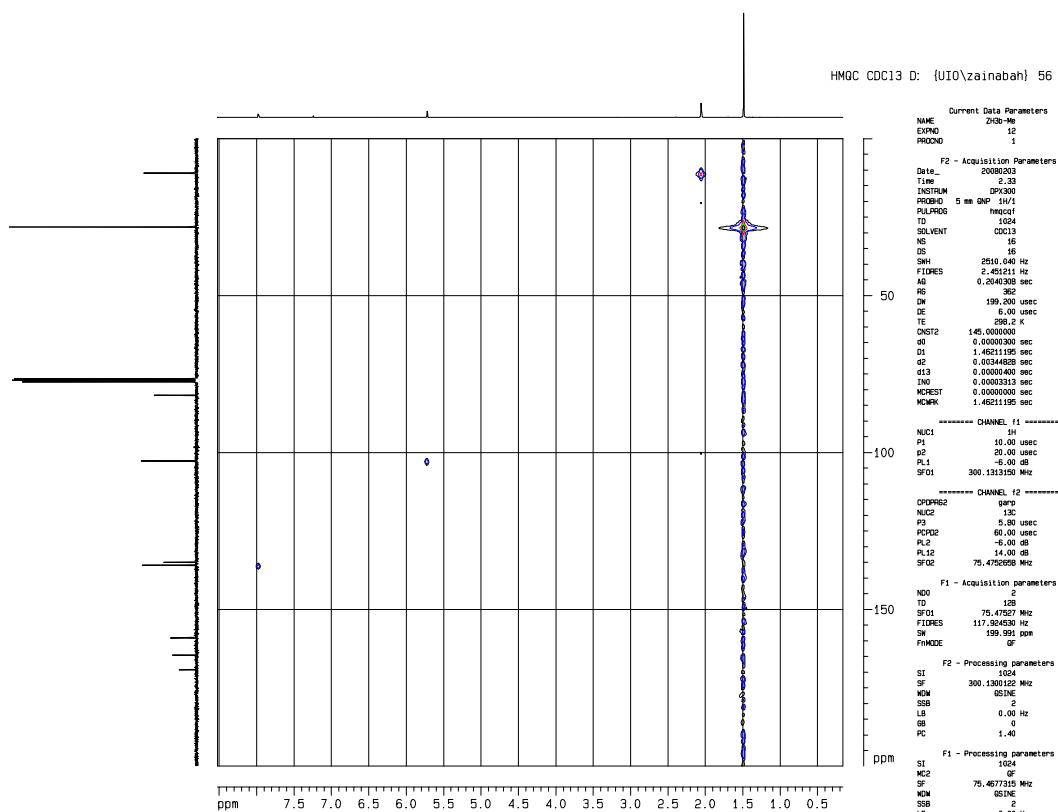
1. Henke, J. M.; Bassler, B. L. *Trends in Cell Biology*, **2004**, 14, 648-656.
2. Miller, M. B.; Bassler, B. L. *Annu. Rev. Microbiol.*, **2001**, 55, 165-99.
3. Frias, J.; Olle, E.; Alsina, M. *Infect. Immun.*, **2001**, 69, 3431-4.
4. Brændvang, M.; Gundersen, L.-L. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7144-7165.
5. Lyon, W. R.; Madden, J. C.; Levin, J. C.; Stein, J. L.; Caparon, M. G. *Mol. Microbiol.*, **2001**, 42, 145-157.
6. Jaworski, A.; Serwecinska, L.; Staczek, P. *Postepy Biologii Komorki*, **2005**, 32, 231-256.
7. Vendeville, A.; Winzer, K.; Heurlier, K.; Tang, C. M.; Hardie, K. R. *Nat. Rev. Microbiol.*, **2005**, 3, 383-396.
8. Homsí, F.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1495-1498.
9. de Nys, R.; Wright, A. D.; Koenig, G. M.; Sticher, O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 11213-11220.
10. McNab, R.; Ford, S. K.; El-Sabaeny, A.; Barbieri, B.; Cook, G. S.; Lamont, R. J. *J. Bacteriol.*, **2003**, 185, 274-284.
11. Fuqua, W. C.; Winans, S. C.; Greenberg, E. P. *J. Bacteriol.*, **1994**, 176, 269-275.
12. Sorg, A.; Blank, F.; Brückner, R. *Synlett*, **2005**, 8, 1286-1290.
13. Xu, F.; Byun, T.; Dussen, H. J.; Duke, K. R. *J. Biotechnol.*, **2003**, 101, 89-96.
14. Costerton, J. W.; Zbigniew, L.; Caldwell, D. E.; Korber, D. R.; Lappin-Scott, H. M. *Annu. Rev. Microbiol.*, **1995**, 49, 711-45.
15. Davies D. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, 2, 114-22.
16. Hentzer, M.; Riedel, K.; Rasmussen, T. B.; Heydom, A.; Andersen, J. B.; Parsek, M. R.; Rice, S. A.; Eberl, L.; Molin, S.; Hoiby, N.; Kjelleberg, S.; Givskov, M. *Microbiology*, **2002**, 148, 87-102.
17. Mylari, B. L.; Zembrowski, W. J.; Beyer, T. A.; Aldinger, C. E.; Siegel, T. W. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 2155-2162.
18. Wu, H.; Song, Z.; Hentzer, M.; Andersen, J. B.; Molin, S.; Givskov, M.; Hoiby, N. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **2004**, 53, 1054-1061.
19. O'Gara, J. P.; Humphreys, H. *J. Med. Microbiol.*, **2001**, 50, 582-586.
20. Negishi, E.; Kotori, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 6707-6738.
21. Sorg, A.; Siegel, K.; Brückner, R. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 1610-1624.
22. Beechan, C. M.; Sims, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 19, 1649-1652.
23. Caine, D.; Ukachukwu, V. C. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2195-2198.
24. de March, P.; Font, J.; Garcia, A.; Qingying, Z. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1814-1822.
25. Ingham, C. F.; Massy-Westropp, R. A.; Reynolds, G. D.; Thorpe, W. D. *Aust. J. Chem.*, **1975**, 28, 2499-2510.
26. Homsí, F.; Robin, S.; Rousseau, G. *Org. Synth.*, **2000**, 77, 206-211.
27. Kuang C.; Senboku H.; Tokuda M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3893-3896.
28. Hepperle, S. S.; Li, Q.; East, A. L. L. *J. Phys. Chem.*, **2005**, 109, 10975-10981.
29. Massy-Westropp, R. A.; Price, M. F. *Aust. J. Chem.*, **1980**, 33, 333-341.
30. Coperet, C.; Sugihara, T.; Wu, G.; Shimoyama, I.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3422- 3431.
31. Wulff, W. D.; Gilbertson, S. R.; Springer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 520-522.
32. Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 431-434.
33. Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M.; Mannina, L. *Tetrahedron*, **1998**, 39, 7799-7802.

34. Gorth, F. C.; Bruckner, R. *Synthesis*, **1999**, (Spec. Iss.), 1520-1528.
35. March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, 4<sup>th</sup> ed., **1992**, s 737-738.
36. Breau, L.; Kayser, M. M. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 569-573.
37. Kayser, M. M.; Breau, L. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 1401-1411.
38. Kayser, M. M.; Hatt, K. L.; Yu, H.; Hooper, D. L. *Can. J. Chem.*, **1993**, 71, 1010-1021.
39. Doyle, I. R.; Massy-Westropp, R. A. *Aust. J. Chem.*, **1982**, 35, 1903-1911.
40. Kalweit, S.; Besoke, R.; Gerner, I.; Spielmann, H. *Toxicol. in vitro*, **1990**, 4, 702-706.
41. Balls, M. P.; Botham, P. A.; Bruner, L. H.; Spielmann, H. *Toxicol. in vitro*, **1995**, 9, 871-929.
42. Givskov, M.; Rasmussen, T. B.; ph.d.-studerende. *Center for Mikrobielle Interaktioner, BioCentrum-DTU*. Dansk kemi, 83, nr.11, **2002**.
43. Lonn-Stensrud, J.; Petersen, F. C.; Benneche, T.; Scheie, A. A. *Microbiology Immunology*, **2007**, 22, 340-346.
44. Dai, W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6893-6896.
45. Benneche T.; Lonn J.; Scheie A. A. *Synthetic Communications*, **2006**, 36, 1401-1404.
46. Kayser, M. M.; Zhu, J.; Hooper, D. L. *Can. J. Chem.*, **1997**, 75, 1322- 1330.
47. Lardelli, G.; Dijkstra, G; Harkes, P. D., Boldingh, J. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1966**, 85, 43-55.
48. Alarahwan, R. A.; Rolston, K. *Clin. Infect Dis.*, **1998**, 26, 1182-1187.
49. Krafft, G. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5459-5466.
50. Benneche, T. *Upublicert arbeid*.
51. Hentzer, M.; etal. *EMBO Journal*, **2003**, 22, 3803-3815.

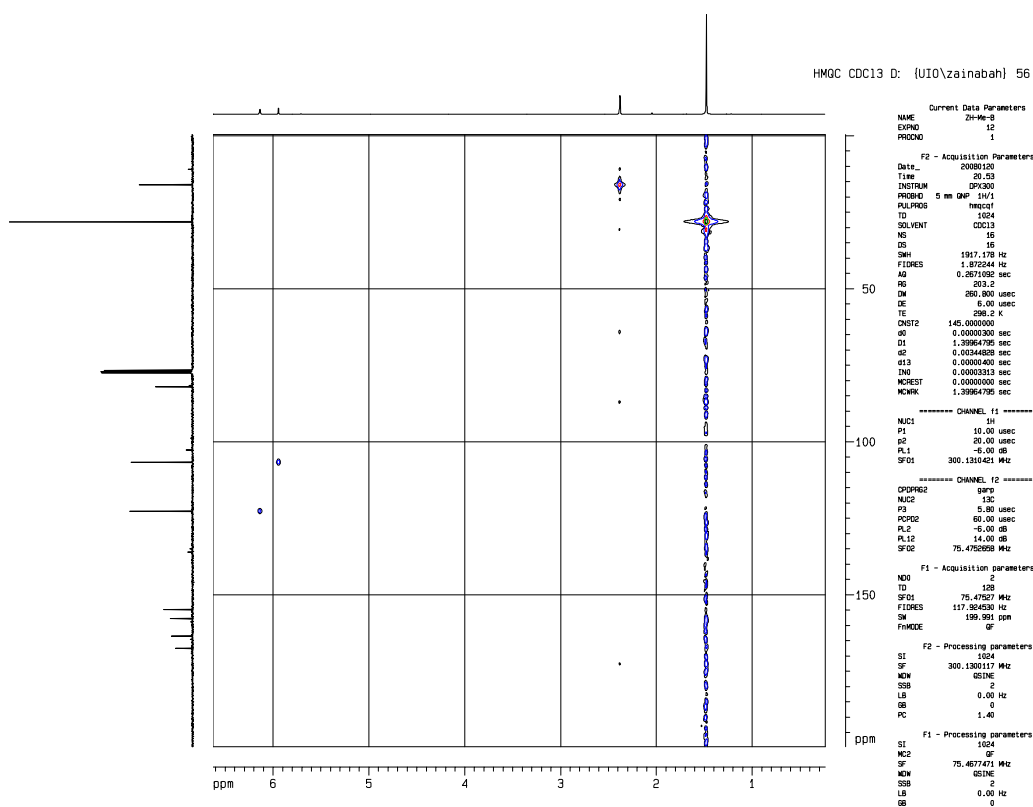
## 8. APPENDIKS



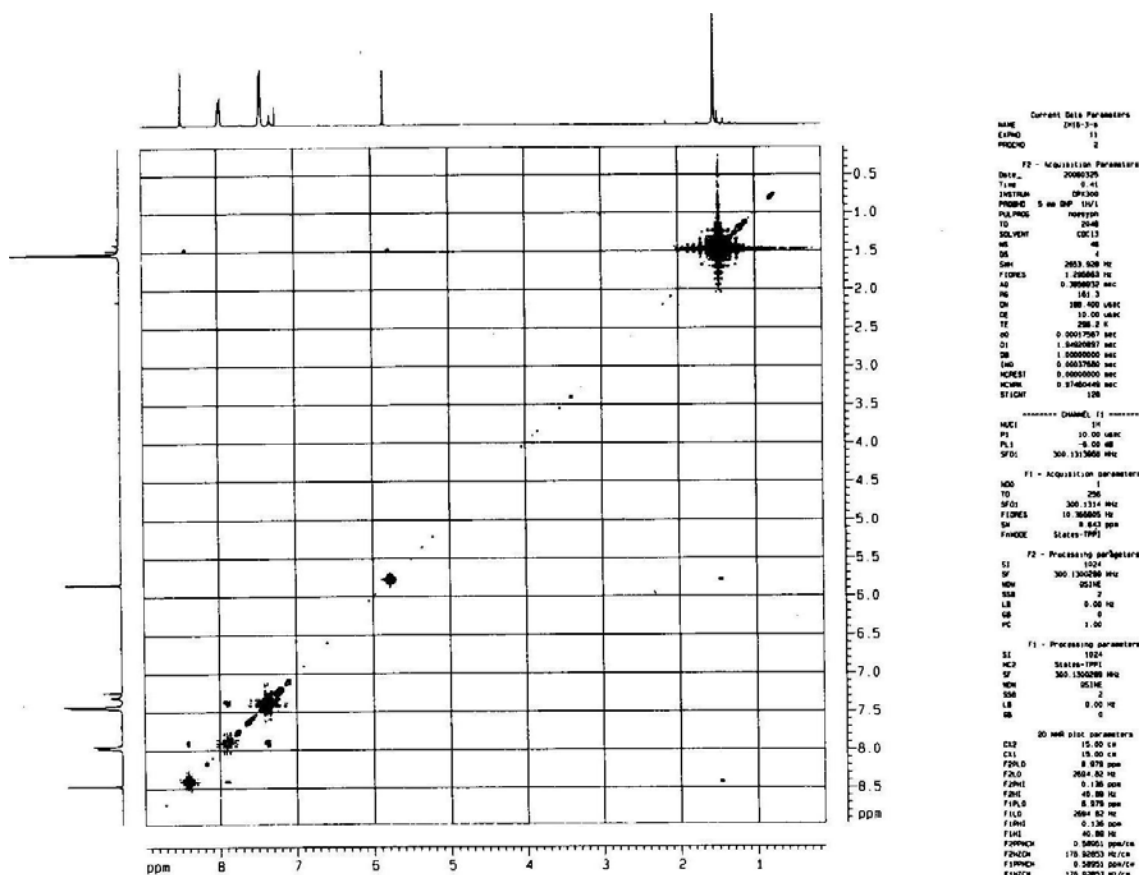
Figur 8.1 NOESY-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-metyl-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3b).



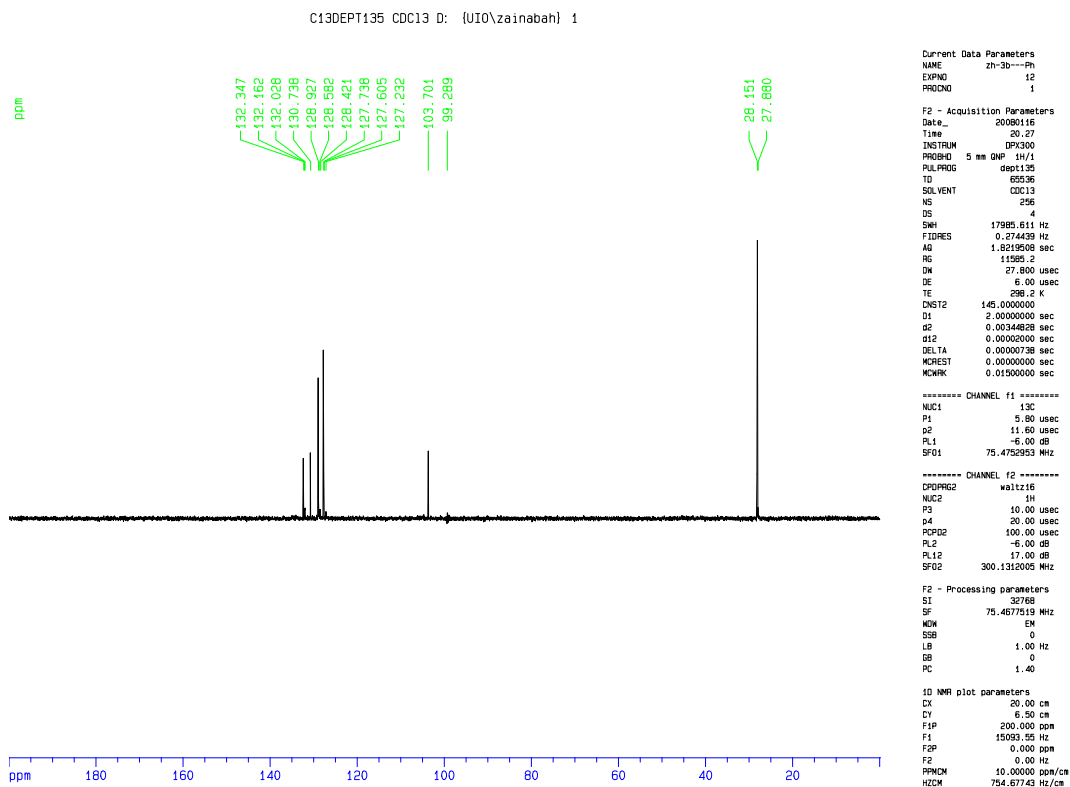
Figur 8.2 HMOC-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-metyl-5-oksofuran-2(*5H*)-yliden)acetat (3b).



Figur 8.3 HMOC-spekter av (*Z*)-*tert*-butyl 2'-(3-metyl-5-oksofuran-2(*5H*)-yliden)acetat (13).

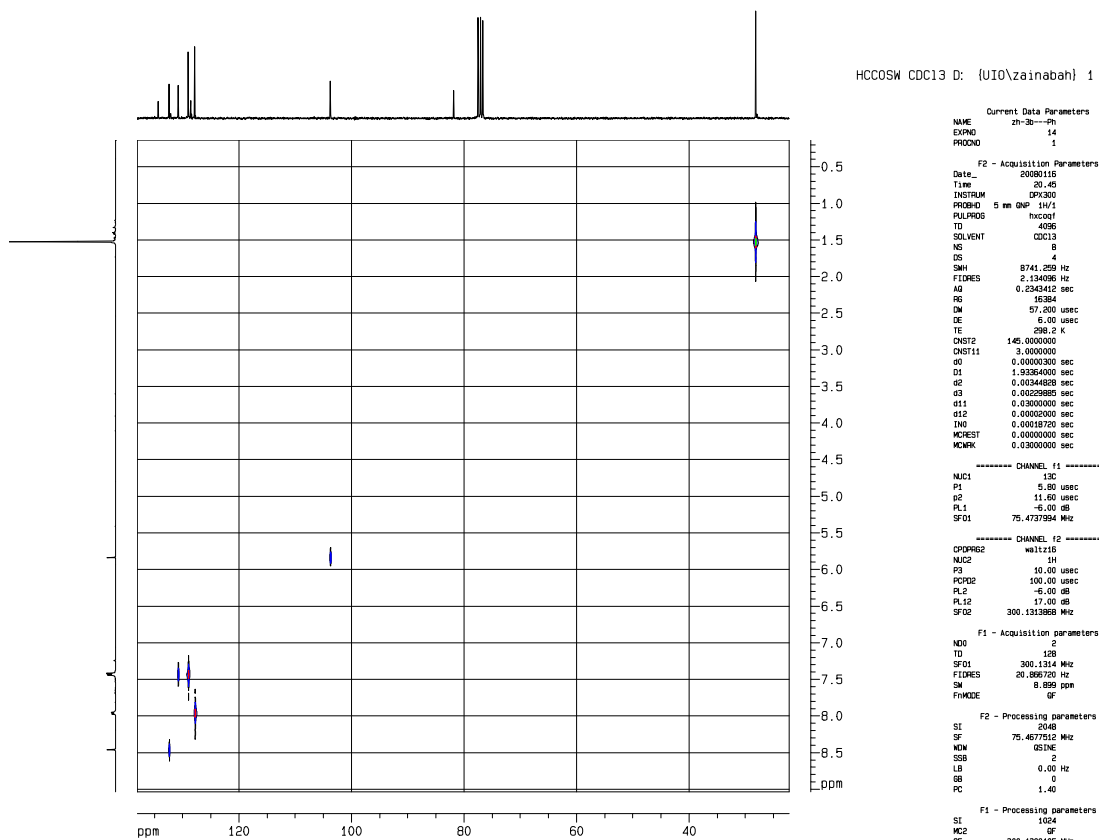


Figur 8.4 NOESY-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-fenylfuran-5-okso-2(5*H*)-yilden)acetat (3c).

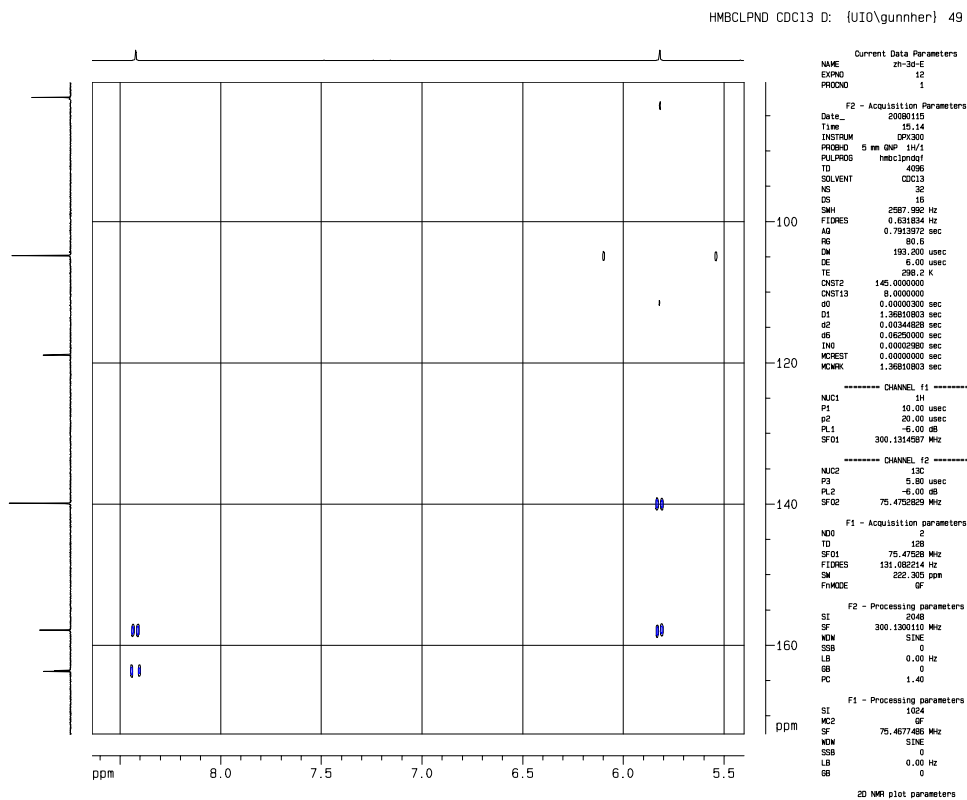


Figur 8.5 DEPT 135-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-fenylfuran-5-okso-2(5*H*)-yilden)acetat (3c).

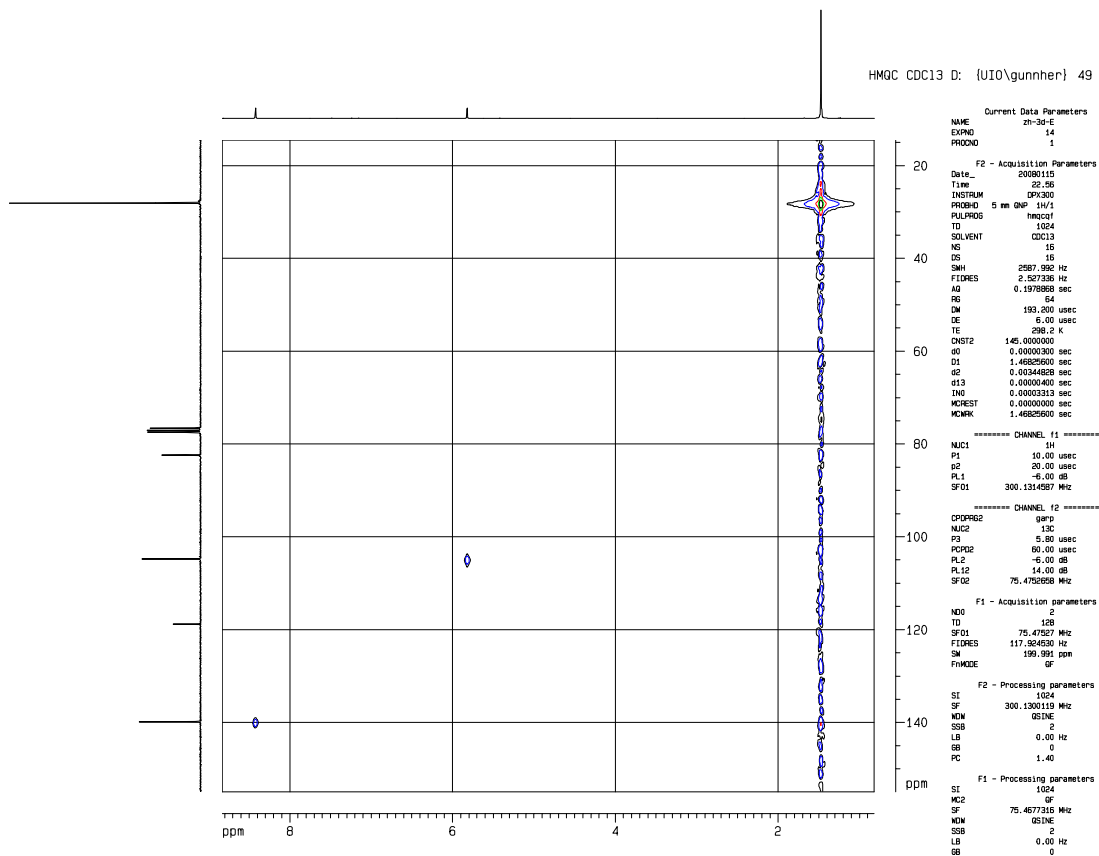




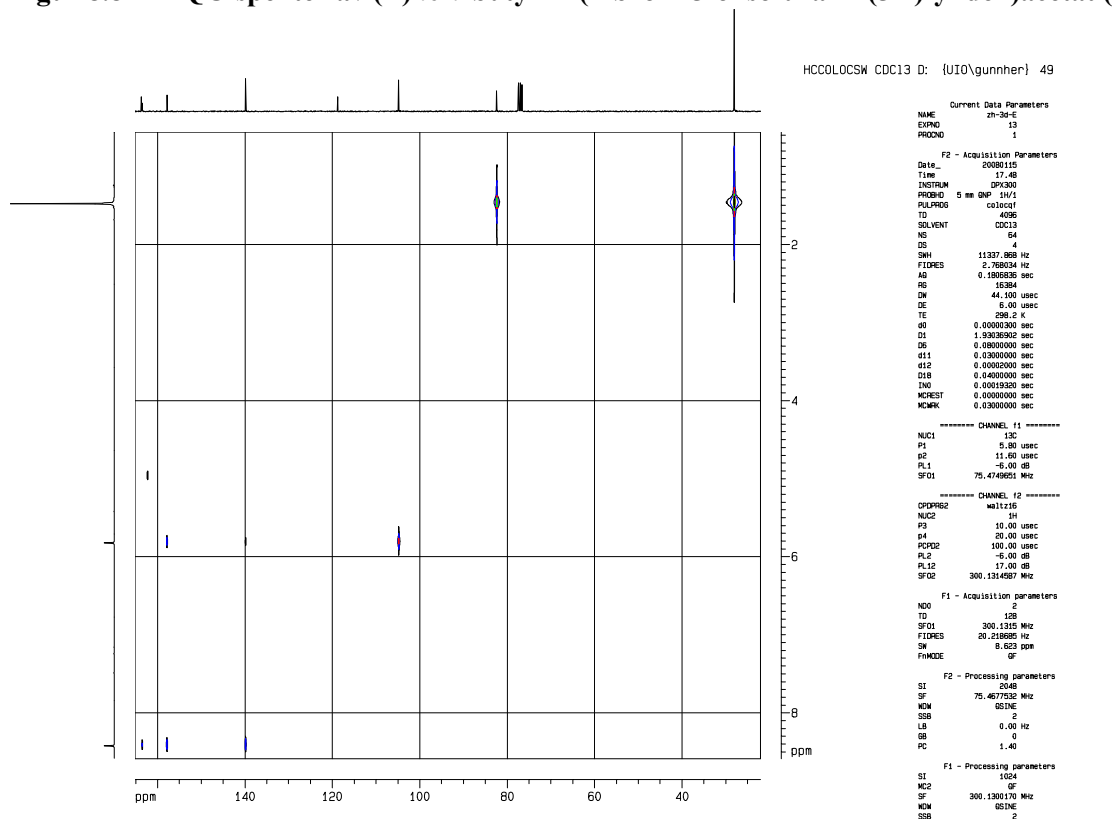
Figur 8.6 HCCOSW-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-fenylfuran-5-okso-2(5*H*)-yliden)acetat (3c).



Figur 8.7 HMBCLPND-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-brom-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3d).



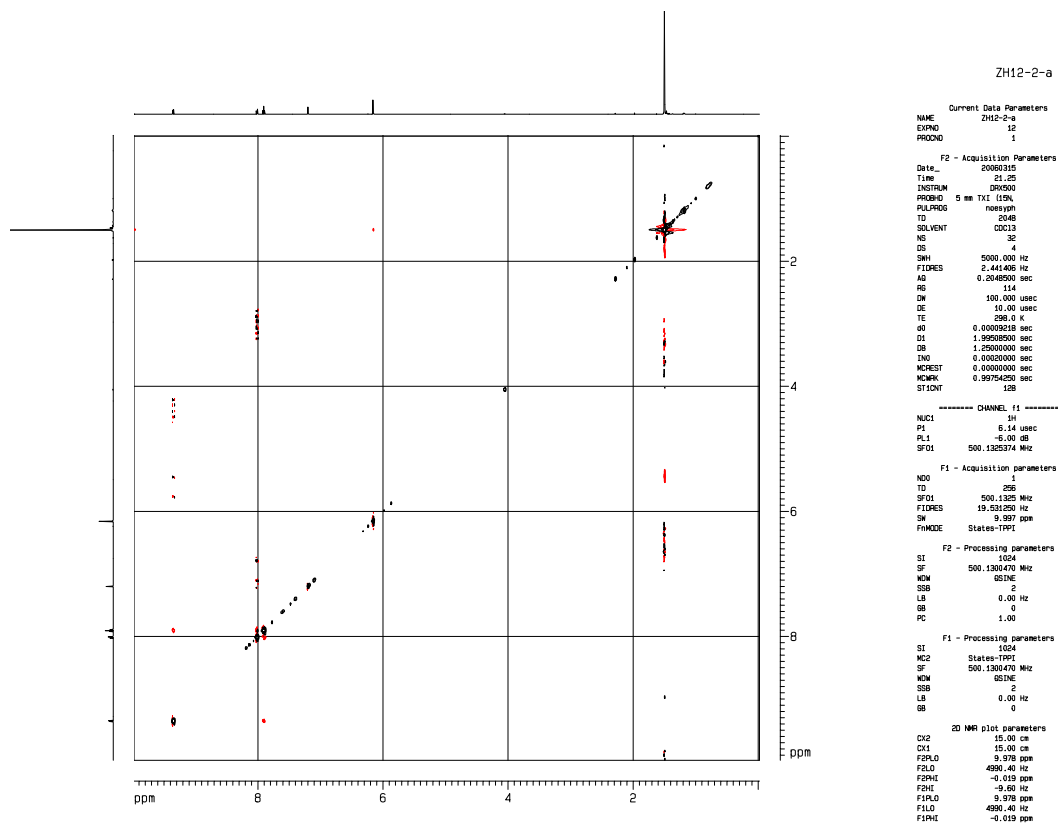
Figur 8.8 HMQC-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-brom-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3d).



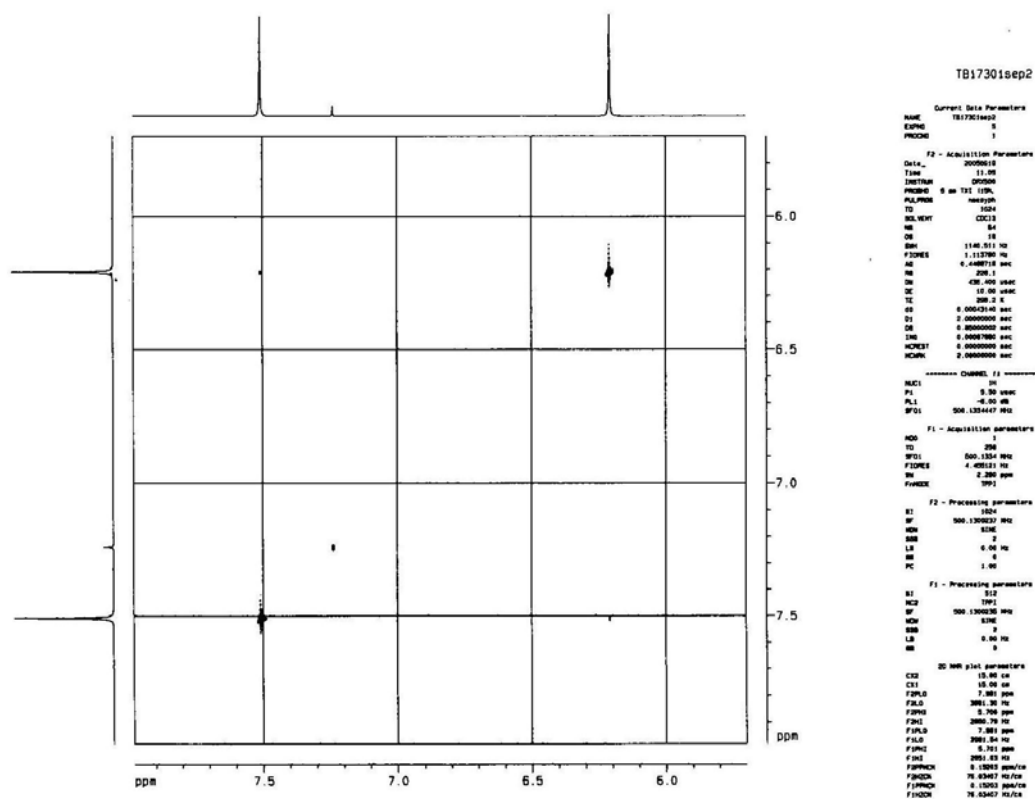
Figur 8.9 HCCOLOCSW-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-brom-5-oksofuran-2(5*H*)-yliden)acetat (3d).



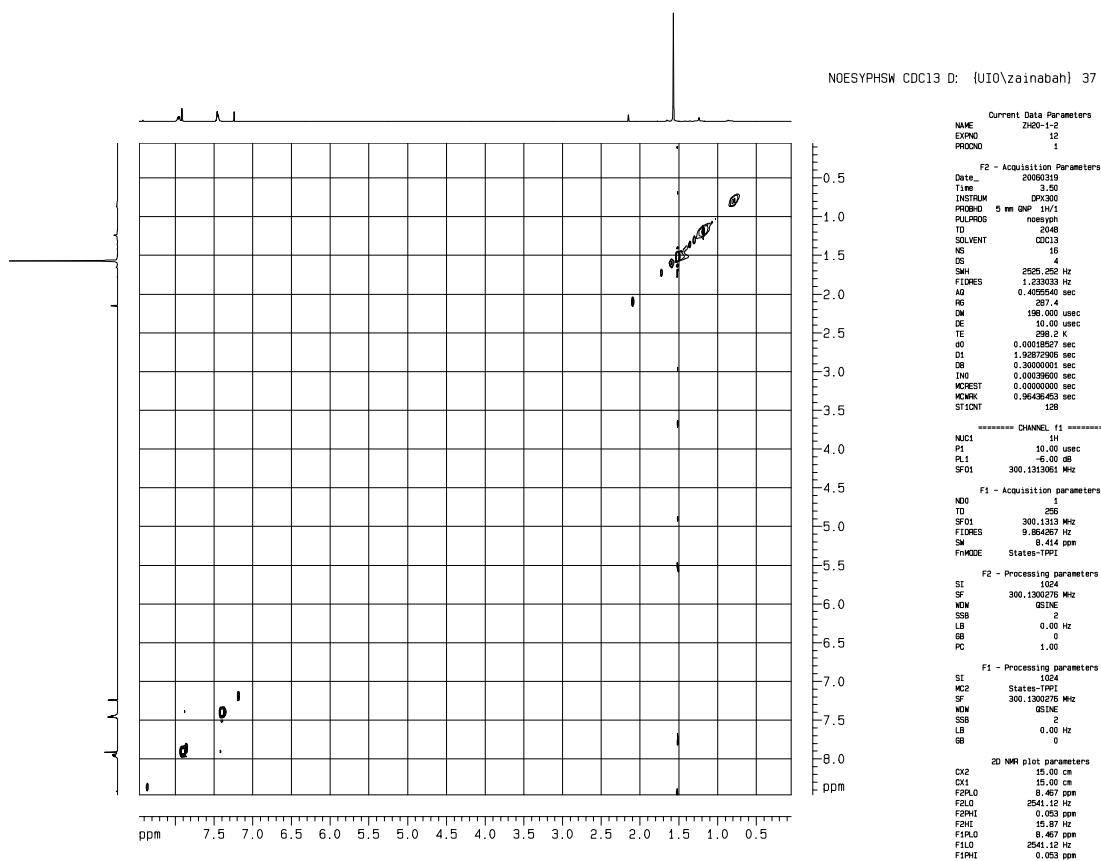




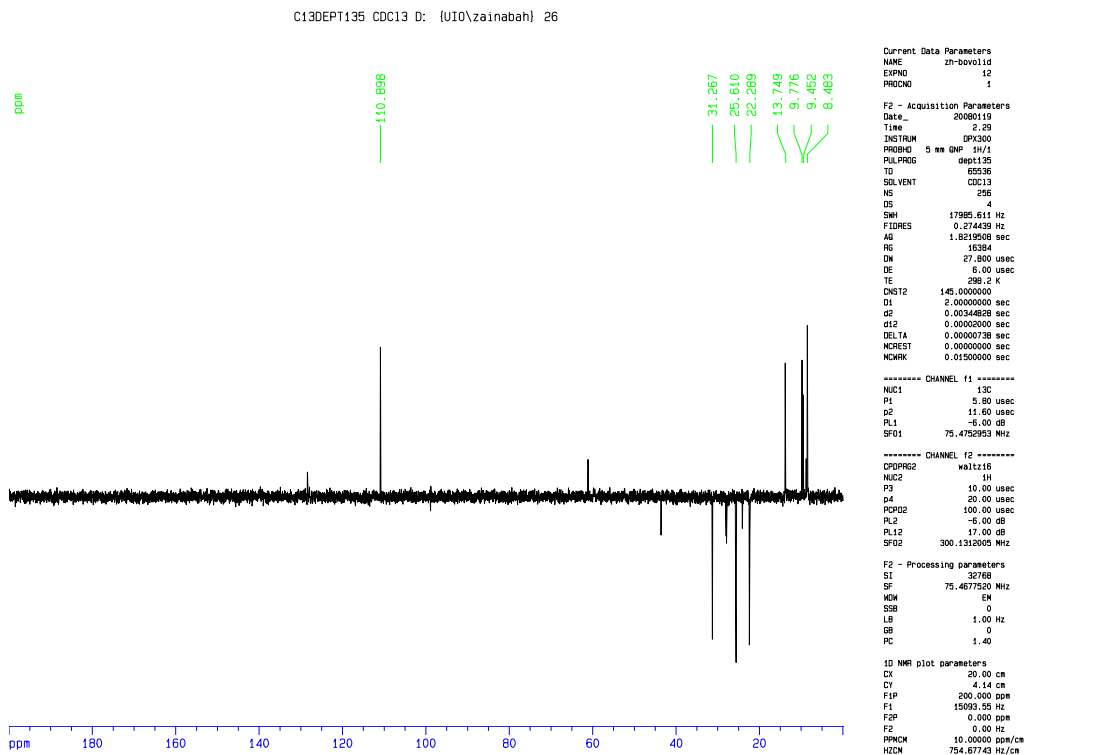
Figur 8.14 NOESY-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-(4-nitro-3-oksoisobenzofuran-1(3*H*)-yliden)acetat (3h $\beta$ ).



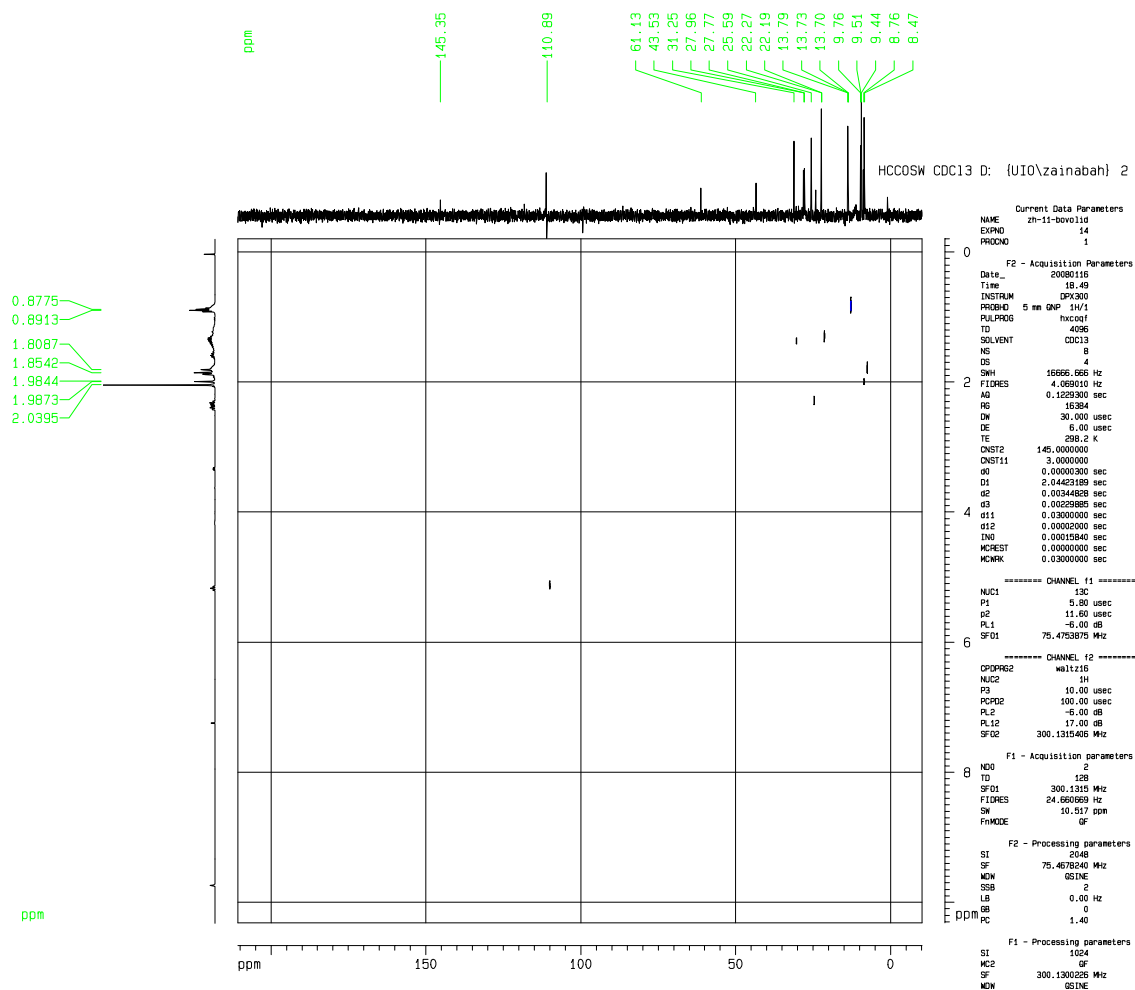
Figur 8.15 NOESY-spekter av (*Z*)-5-(brommetylen)-3-bromfuran-2(5*H*)-on (6d).



Figur 8.16 NOESY-spekter av (*E*)-*tert*-butyl 2'-brom-2'-(5-okso-4-fenylfuran-2(*5H*))yliden)acetat (10).



Figur 8.17 DEPT135-spekter av (*Z*)-3,4-dimetyl-5-pentylidenfuran-2(*5H*)-on (12).



Figur 8.18 HCCOSW-spekter av (Z)-3,4-dimetyl-5-pentylidenfuran-2(5H)-on (12).